

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N° _____

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

279

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

James CARROIS

Né le 8 Octobre 1912 à L'Ile-Bouchard (Indre-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ETUDE
de l'Angiomatose Hémorragique Familiale
(Maladie de Rendu-Osler)

A PROPOS D'UN CAS COMPLIQUÉ
d'Hépatite Graisseuse terminale

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

N° _____

THESE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR
James CARROIS

Né le 8 Octobre 1912 à L'Ile-Bouchard (Indre-et-Loire)

CONTRIBUTION A L'ETUDE
de l'Angiomatose Hémorragique Familiale
(Maladie de Rendu-Osler)
A PROPOS D'UN CAS COMPLIQUÉ
d'Hépatite Graisseuse terminale

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS
MAURICE LAVERGNE, IMPRIMEUR
289, RUE SAINT-JACQUES, 289

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIA.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER.
»	CARNOT.
»	CLERC.
»	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
»	GOSSET.
»	GREGOIRE.
»	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL
»	COUVELAIRE.
»	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Cardiologie clinique	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
»	MULON.
»	OLIVIER.
»	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.	
AMELINE	Pathologie	chirurgic.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie	médicale.	LELONG	Pathol. expérimentale
Jstin BESANÇON	Hydrologie.		LEMAIRE	Pathologie chirurgic.
BERNARD (Etienne) . . .	Pathologie	médicale.	LEVEUF	Pharmacologie.
BOULIN	Pathologie	médicale.	MM J. LEVY	Neurol. et Psychiatrie
BULLIARD	Histologie.		LEVY-VALENSI	Pathologie chirurgic.
CATHALA	Pathologie	médicale.	MENEGAUX	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOREAU	Pathologie chirurgic.
DOGNON	Physique.		MOTLONGUET	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.		MOUQUIN	Anat. pathologique.
FUNCK	Pathologie	chirurgic.	OBERLING	Pathologie chirurgic.
GALLIARD	Parasitologie.		PETIT-DUTAILLIS	Médecine légale.
GASTINEL	Bactériologie.		PIEDELIEVRE	Obstétrique.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie	chirurgic.	PORTES	Ophthalmologie.
DE GENNES	Pathologie	médicale.	RENARD	Physiologie.
GAYET	Physiologie		RICHET	Chimie biologique.
GIROUD	Histologie.		SANNIE	Pathol. expérimentale
HAGUENAU	Pathologie	médicale.	SENEQUE	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-Rhino-Laryngol.		TROISIER	Obstétrique.
HAZARD	Pharmacologie.		TURPIN	Pathologie médicale.
HUGUENIN	Anat. pathologique.		VIGNES	Pathologie chirurgic.
JOANNON	Hygiène.		WILMOTH	Pathol chirurgic.
LACOMME	Obstétrique.			

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Physiologie.	LEROUX	Anat. pathologique.
BUSQUET	Pathologie chirurgic.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie
CHAILLEY-BERT	Pharmacologie.	PHILIBERT	Bactériologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.	BASSET	Clinique Chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		HEITZ-BOYER	
DUVOIR		MOURE	
LIAN		QUENU	Clinique obstétricale.
PASTEUR-VALLERY-		SCHWARTZ	
RADOT		VELTER	
SEZARY		ECALLE	
		LE LORIER	
		METZGER	
		GUENIOT	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE, A MON PÈRE

*Ce faible témoignage de reconnaissance et
de profonde affection.*

A MES SOEURS

A MON FRÈRE, A MA BELLE-SŒUR

AUX MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

A NOTRÉ MAITRE

M. LE DOCTEUR DESBUQUOIS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin de l'Hôpital Bretonneau de Tours
Professeur-Adjoint à l'Ecole de Médecine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et
nous a guidé par ses conseils.
Qu'il trouve ici l'expression de notre vive
et respectueuse reconnaissance.*

A M. LE DOCTEUR A. VIALLE

*Avec nos remerciements les plus sincères
pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée
dans la réalisation de ce travail.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE TOURS

M. LE DOCTEUR GUILLAUME-LOUIS

M. LE DOCTEUR CHEVÉ

M. LE DOCTEUR BONNIN

M. LE DOCTEUR FAIX

M. LE DOCTEUR R. MERCIER

*Dont nous avons été l'externe et l'interne.
En gage de notre profonde gratitude et
de notre respectueux attachement.*

A MM. LES DOCTEURS :

MOYRAND, TILLAYE (*in memoriam*),
P. VIALLE, HUC, HUSSENSTEIN, DENOYELLE,
GAUDEAU, FROMENTY, MAGNAN, COSSE,
A. MERCIER, R. BOISRAMÉ, LECCIA, MÉNAGÉ,
ARNAUD.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

Nous n'avons pas l'intention d'entreprendre dans ce modeste travail une étude clinique détaillée de l'Angiomatose Hémorragique Familiale (Maladie de Rendu-Osler).

Nous ne prétendons pas, non plus, pouvoir expliquer une pathogénie qui reste encore obscure, comme cela se présente si souvent dans les affections *constitutionnelles et héréditaires*.

Sur les conseils de notre Maître, le Docteur Desbuquois, nous avons simplement pensé qu'il pouvait être intéressant de rapporter un cas de cette curieuse affection pour les raisons suivantes :

1° Cette observation est inédite, fait qui a son importance, si nous considérons la rareté de la maladie en question ;

2° Elle est typique, en ce sens que nous y retrouvons les trois éléments fondamentaux, à savoir : les hémorragies, l'angiomatose et le caractère familial et héréditaire de ces deux manifestations ;

3° Elle est particulière par l'importance, la répétition et la gravité des hémorragies digestives qui ont émaillé son évolution ;

4° Elle s'est compliquée de plusieurs crises d'épilepsie généralisée dont la pathogénie demeure obscure ;

5° Enfin, alors que rien ne permettait de pré-

sager une telle évolution chez cet angiomateux suivi depuis huit mois pour des hémorragies répétées et indemne de toute atteinte hépatique apparente, elle s'est rapidement terminée par une hépatite graisseuse qui a emporté le malade en quelques semaines, et dont le diagnostic a été confirmé par l'autopsie.

L'intérêt de cet examen anatomique est d'autant plus grand que le nombre des autopsies dans cette maladie n'atteint pas encore une dizaine ; il soulève le problème des relations de l'Angiomatose Hémorragique avec les affections hépatiques.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé digne d'intérêt de rapporter cette observation et d'en faire le sujet de notre thèse.

Pour la rédaction de ce travail, nous adopterons le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous rappellerons brièvement les données classiques concernant l'Angiomatose Hémorragique Familiale.

Dans un deuxième chapitre, nous rapporterons l'observation de notre malade.

Dans un troisième chapitre, après avoir montré qu'il s'agit d'une observation authentique d'Angiomatose Hémorragique, nous nous efforcerons d'interpréter l'importance et la signification des particularités rencontrées. Nous nous réserverons d'insister surtout sur l'Hépatite graisseuse qui a terminé rapidement l'évolution de cette affection.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE LA MALADIE

HISTORIQUE

L'Angiomatose hémorragique familiale se définit comme le nom l'indique :

par le développement de télangiectasies cutanées et muqueuses,

par des hémorragies récidivantes plus ou moins abondantes,

et enfin par son caractère familial et héréditaire.

Cette maladie, qui n'a que quarante années d'existence dans la littérature médicale, et prend de jour en jour plus d'importance, fut confondue autrefois avec les diverses maladies hémorragipares chroniques. Elle acquit à un moment une symptomatologie strictement délimitée et une individualité spécifique ; mais de nos jours, quelques auteurs tendent à la rapprocher de certains troubles hépato-hématiques.

Babbington, en 1865, décrit un cas d'*Epistaxis héréditaires* mais ne mentionne pas l'existence d'angiomes, ne permettant donc pas d'affirmer s'il s'agissait vraiment d'Angiomatose Hémorragique.

En 1876, sous le nom d'*Hémophilie avec nævi*

multiples, W. Legg fait, semble-t-il, la première description de cette affection qu'il confond alors avec l'hémophilie.

Plusieurs cas d'épistaxis abondantes avec téléangiectasies sont rapportés en 1887 par Chiari.

En 1896, Chauffard adopte la même interprétation que Legg ; il considère les téléangiectasies comme des *stigmata d'une hémophilie atypique*, d'une sorte d'*hémophilie cutanée*.

La même année, Rendu fait, pour la première fois, une distinction très nette entre cette maladie et l'hémophilie ; il explique alors les hémorragies « par une raison locale anatomique ».

En 1901, Osler rapporte « a family form... » ; signalant ainsi le caractère familial de l'affection. Il insiste également sur l'absence totale de relation avec l'hémophilie : « The condition has nothing to do with hæmophilia, with which the cases had been confounded... ».

Josserand présente, en 1902, un cas d'angiomes milliaires avec hémorragies, qui rentre certainement dans le cadre de la maladie de Rendu-Osler.

En 1907 Weber (qui s'est déjà attaché à l'étude de cette maladie de 1902 à 1904) et, quelques mois plus tard, Osler, font une communication à peu près identique dans laquelle ils relatent les cas familiaux connus. Ils citent les observations de Legg, 1876 ; de Chiari, 1887 ; de Rendu, 1896 ; de W. Osler, 1901 ; de Hawthorne, 1906 ; de Kelly, 1906 ; de Bligh, 1907 ; de Weber, 1907 ; de W. Osler, 1907...

De nombreux auteurs apportent également une contribution plus ou moins importante à l'étude de la maladie. Nous citerons Hanes ; Romme ; Laffont Steiner ; East ; Goldstein ; Flandin et Soulie ; Fitz-Hugh ; Rosenthal et Unna ; Goffin et Bostenie ; Hen-

nebert et Schuermans ; P.-E. Weil ; Aubertin, Lévy R., et Mme Baclesse ; Bogaert et Scherer... nous promettant de compléter cette liste à la bibliographie.

Appelée tour à tour : Maladie d'Osler ; Maladie de Rendu-Osler ; Maladie de Rendu-Osler-Weber par les Anglo-Saxons ; Angiomatose hérédofamiliale de Goldstein... il semble préférable de conserver à cette affection le nom d'Angiomatose Hémorragique Familiale qui met en évidence son triple caractère.

ÉTIOLOGIE

Hanes a insisté sur le caractère familial de l'Angiomatose hémorragique, il ne connaissait, en dehors de l'hémophilie, « aucune autre maladie dans laquelle l'Hérédité se manifeste aussi inexorablement, *telle une Némésis*, à travers les générations successives ».

C'est, en effet, une affection familiale, moins fréquente que l'hémophilie et où « hommes et femmes sont pris avec la même fréquence et transmettent indistinctement aux descendants leur tare héréditaire » (Hanes).

Maladie rare dont East en 1926 ne comptait que 237 cas, répartis dans 37 familles seulement. Dans 25 cas le sexe n'était pas signalé ; les autres se répartissaient ainsi : 104 atteintes masculines contre 168 atteintes féminines, d'où légère prédominance féminine. East faisait en outre remarquer que la maladie avait été transmise 53 fois par la mère et 38 fois par le père ; et il rappelait un caractère fréquent des maladies héréditaires, caractère qui se retrouve dans l'Angiomatose hémorragique : à savoir que l'affection peut sauter une ou plusieurs générations.

Actuellement nous ne connaissons que cinq à six cents cas qui sont répartis dans une centaine de familles.

La fréquence de la transmission est variable : pour certains auteurs elle se ferait dans une proportion de un membre sur trois (Steiner, Curtius, Fitz-

Hugh) : pour d'autres (East, Hennebert 20/34 ; Scarff 15/26 ; Shoen 8/11 ; Goffin et Bastenie 9/17...) la proportion serait beaucoup plus élevée.

Dans quelques observations, la notion de l'hérédité est très marquée, on retrouve l'affection dans 3, 4 et même 5 générations (Steiner ; Fitz-Hugh ; Boston ; Hennebert). Mais en dehors de ces exemples typiquement familiaux et héréditaires, P.-E. Weil insiste sur l'existence de cas sporadiques dont la fréquence semble, comme dans l'hémophilie et l'hémogénie, plus grande qu'on ne pense. Il ne s'agit peut-être « que de cas aberrants, détachés de la filiation de famille atteinte, par le jeu des alliances et par le saut de générations » ou de véritable acquisition ? Parfois, d'ailleurs, ces cas *sporadiques* deviennent le point de départ de formes familiales.

Quoi qu'il en soit, ces formes sporadiques, réalisant souvent des aspects frustes de la maladie, sont d'un diagnostic difficile.

D'étiologie inconnue, l'Angiomatose Hémorragique Familiale ne semble pas dépendre des causes habituelles des tares héréditaires : syphilis, alcoolisme, tuberculose..., tout au moins classiquement.

L'influence aggravante des règles notée par Reigner, Abrami et de nombreux auteurs ; de même que le *coup de fouet néfaste* dû à la ménopause semblent indiquer une influence certaine des glandes génitales.

La régression des éléments angiomateux au cours de la lactation, avec aggravation au moment du sevrage (Aubertin et Sée), la constatation de diverses altérations hépatiques, thyroïdiennes... per-

mettent de supposer une intervention pluri-glandulaire, endocrinienne et peut-être nerveuse au cours, ou à l'origine, de la maladie.

En réalité nous ignorons encore la cause exacte de l'Angiomatose hémorragique, et les auteurs n'émettent que des hypothèses au sujet de la nature des facteurs déterminants ou favorisants.

ÉTUDE CLINIQUE

Il est classique d'étudier l'Angiomatose Hémorragique Familiale au cours des deux aspects ou étapes de son évolution :

une première étape débutant généralement dans la seconde enfance, parfois plus tard, et se caractérisant avant tout par l'existence d'épistaxis répétées ;

une seconde étape marquée par l'apparition de téléangiectasies cutanées et muqueuses, avec recrudescence des hémorragies : ces manifestations se produisant vers 25 ou 30 ans.

Bien qu'assez arbitraire, cette division doit être conservée ; nous allons donc étudier la maladie successivement dans ses deux étapes.

1° Étape hémorragique du début.

Pendant cette période initiale, les *épistaxis* représentent, dans la majorité des cas, le seul symptôme de l'affection. Elles apparaissent généralement vers 10 ans et même entre 10 et 20 ans, bien qu'il n'existe pas de règle fixe. Elles peuvent apparaître soit plus précocement (Duvoir, Pollet, 4 ans), soit plus tardivement (36 ans dans un cas cité par Bogaert). C'est souvent à la puberté seulement que ces manifestations commencent.

Généralement spontanées, apparaissant même pendant le sommeil, ces épistaxis sont souvent provoquées par des causes minimes. Un éternuement,

un mouchage, une variation brusque de la température, un changement de saison (fréquence au début du printemps), un effort physique, une digestion pénible, un léger traumatisme sur le nez et même simplement la position basse de la tête... suffisent à déclencher ces hémorragies nasales. Une maladie infectieuse quelconque, une pyrexie banale, et chez la jeune fille, l'approche des règles, sont souvent à l'origine de paroxysmes hémorragiques.

Peu abondantes et assez espacées au début, ces épistaxis deviennent progressivement plus régulières et plus intenses pouvant survenir plusieurs fois par jour (3 à 4 fois par semaine dans notre observation).

Au moment de la puberté, il se produit souvent un véritable coup de fouet, les épistaxis devenant beaucoup plus marquées ; par contre, normalement l'Angiomasose Hémorragique Familiale n'agit pas sur le développement et le fonctionnement des glandes génitales. Certains auteurs ont cependant signalé des ménorragies et même des métrorragies, mais ces faits sont exceptionnels. Il est, en effet, très rare, au début, de constater des hémorragies autres que les épistaxis.

Rarement importantes au point d'entraîner un syndrome d'anémie suraiguë, elles peuvent, dès cette première étape de la maladie, devenir par leur répétition la cause d'une anémie pernicieuse ou simplement d'une diminution de la résistance générale de l'organisme.

A ce stade de la maladie, la symptomatologie est essentiellement réduite aux épistaxis récidivantes. Toutefois, il nous est permis de croire qu'à l'origine de ces hémorragies, il y a déjà des altérations vasculaires restant généralement très longtemps

ignorées parce qu'elles n'attirent pas l'attention. D'ailleurs leur localisation primitive au niveau des muqueuses nécessite, pour leur découverte, un examen approfondi qui, le plus souvent, n'est pas fait à cette époque.

A l'appui de cette conception (préexistence des télangiectasies sur les hémorragies) nous invoquons : les observations dans lesquelles les troubles vasculaires ont précédé les hémorragies ; celles où les télangiectasies et les épistaxis sont apparues simultanément ; et enfin, les examens précoces, systématiques, des enfants issus de parents atteints de cette maladie. Chez ces enfants l'existence d'altérations vasculaires nasales a été vérifiée, bien avant que se déclare cliniquement par des épistaxis, une Angiomatose Hémorragique typique (Hennebert et Schuermans).

Quoi qu'il en soit, ce sont donc les épistaxis qui attirent, en général, l'attention ; et ce n'est qu'à la faveur d'un examen minutieux, portant en particulier sur la muqueuse pituitaire, qu'on pourrait reconnaître l'existence d'une Angiomatose.

Pendant cette *étape hémorragique pure*, si visiblement aucun angiome n'existe, et surtout si la notion de l'hérédité n'attire pas l'attention du médecin ou de l'entourage, le diagnostic sera difficile. D'ailleurs, trop fréquemment les parents négligent ces épistaxis des enfants et lorsqu'on est appelé à les examiner, la maladie est déjà entièrement constituée : elle est entrée dans sa deuxième étape.

2° *Étape d'Angiomatose hémorragique*

Le développement de multiples télangiectasies au niveau de la peau et des muqueuses marque cette deuxième étape de la maladie.

Ces altérations vasculaires apparaissent généralement entre 20 et 30 ans, mais peuvent cependant se manifester beaucoup plus tardivement (Weber, 42 ans — Duvoir, Pollet, Bouley et Orinstein, 45 ans — Bogaert et Scherer, 45 ans — Milian, Périn et Langlois, 50 ans — Josserand, 51 ans — Laffont, 62 ans...).

Il est évident que, si l'on accepte la conception de la préexistence des télangiectasies, leur développement réel serait beaucoup plus précoce et se produirait en même temps ou même avant les épistaxis de la seconde enfance. C'est ainsi qu'Hennebert et Schuermans ont pu constater leur existence chez une fillette de 9 ans.

Laffont, relatant huit cas d'A.H.F. dans une même famille, fit la constatation suivante : l'apparition des angiomes se produisait à un âge d'autant moins avancé que la génération était plus récente. Ainsi l'angiomatose s'est développée à 62 ans pour les grands-parents, entre 30 et 40 ans pour la génération suivante, et enfin dès 18 ans pour les enfants. Il y a là une importante progression qui rappelle les phénomènes bactériologiques d'exaltation de la virulence par passages successifs ou qui évoque encore l'idée d'une sensibilisation de plus en plus marquée à chaque nouvelle génération.

En même temps que se développe cette angiomatose, se produit une recrudescence des hémorragies. De telle sorte qu'à ce stade de l'évolution, qui représente la période d'état de la maladie, nous aurons à étudier deux grands syndromes :

l'angiomatose d'une part,
les hémorragies d'autre part.

A. — *Angiomatose cutanée et muqueuse.*

L'Angiomatose réalise un véritable gigantisme capillaire dû à l'altération des parois vasculaires. Elle apparaît très insidieusement, n'attirant pas aussitôt l'attention du malade, et évolue ensuite progressivement, pouvant subir parfois de véritables poussées évolutives comme en ont signalées Bogaert et Scherer.

Le nombre des éléments angiomateux, variable avec chaque malade, ne présente aucune valeur pronostique.

Caractères descriptifs.

Les télangiectasies réalisent des aspects morphologiques variés qui peuvent coexister chez un même individu, dans une même région. Ces divers aspects se rencontrent aussi bien au niveau de la peau qu'au niveau des muqueuses.

On peut distinguer toute une gamme d'altérations vasculaires qui va depuis la simple distension capillaire ou *capillosité* jusqu'au véritable *nodule naevique* qui atteint la grosseur d'une lentille.

La capillosité représente le stade initial dans l'évolution des télangiectasies, elle ne mérite pas encore le nom d'angiomatose. A un degré de plus se produit une intrication des capillaires dilatés réalisant la *forme étoilée* composée d'un petit centre plus ou moins surélevé, d'où partent des capillaires ectasiés à disposition radiaire.

Ces angiomes stellaires diffèrent les uns des autres suivant la grosseur du point central qui peut aller de la simple tête d'épingle jusqu'au grain de mil, atteignant même plusieurs millimètres de diamètre.

Enfin le système vasculaire radié de ces nævi stellaires peut disparaître ou n'être pas visible, réalisant encore un aspect particulier « arborescent, à bords dentelés avec saillie notable à la surface des téguments ».

Laffont ; et Steiner et Voerner ont signalé des formes *miliaires* ; Bogaert a décrit des éléments *en cône* simulant à distance l'acné.

Ces télangiectasies présentent habituellement une couleur cyanotique résultant du ralentissement circulatoire au niveau des capillaires dilatés. Cette teinte peut changer, et Darier examinant le malade de Flandin et Soulié « a été frappé par la coloration rubis rouge carminé des éléments » : il s'agissait dans ce cas de dilatations artérielles.

C'est à propos de ce malade que Flandin et Soulié étudièrent la *vitropression progressive* des angiomes. « Une pression forte fait disparaître toute teinte normale, une pression atténuée permet de voir sur plusieurs taches un tronc du diamètre d'une pointe d'aiguille, *animé de pulsations*. En atténuant encore la pression progressivement on voit apparaître partant du tronc des branches, puis des rameaux, enfin des broussailles, évoquant l'idée d'un lacis caverneux... »

Arrak avait déjà, quelques années auparavant, fait une étude similaire des angiomes, exerçant la pression graduelle avec l'objectif d'un microscope. Cet examen microscopique direct montre que les angiomes « sont des formations irrégulières, mal limitées, entourées de capillaires dilatés ».

Hennebert et Schuermans mettent en évidence les troubles vaso-moteurs des capillaires altérés grâce à l'action locale de l'adrénaline. Pour cette

épreuve il suffit de faire agir localement (surtout sur une muqueuse) une solution d'adrénaline : on observe aussitôt une pâleur de la muqueuse mettant alors en valeur les éléments angiomateux qui ont perdu le pouvoir de se contracter.

Siège des éléments angiomateux :

Les télangiectasies se rencontrent, comme nous l'avons vu, au niveau de la peau et au niveau des muqueuses. Nous étudierons successivement ces deux localisations :

Les éléments cutanés affectent particulièrement la face. Ils prédominent aux joues (pommettes), au nez (ailes et pointe), au pavillon de l'oreille, au menton, assez souvent au front, et peuvent se voir également aux paupières et même au niveau du cuir chevelu.

On les rencontre encore au niveau du cou et du tronc, se localisant plus volontiers à la région axillaire, à la base du thorax et fréquemment au niveau de la septième vertèbre cervicale sous la forme de capillosités à direction axiale.

Après la face qui est leur lieu de prédilection, ils siègent surtout aux membres supérieurs, Bligh rapporte un cas où un petit nævus de l'avant-bras entraîna une grosse hémorragie. Plus souvent ces angiomes se localisent à la face dorsale de la main et au niveau des doigts, pouvant alors se rencontrer dans la région sous-unguéale.

Dans le cas que nous rapportons ils intéressent la région rétro-malléolaire externe ; ce siège aux membres inférieurs est beaucoup plus rare.

En fait, les angiomes cutanés peuvent se déve-

lopper dans n'importe quelle région. Ils peuvent également manquer, mais souvent ils sont seulement difficiles à apercevoir ; il suffit alors d'amincir la peau en la tendant légèrement entre deux doigts pour les mettre en évidence.

Les éléments des muqueuses sont constants dans la maladie de Rendu-Osler. Ils affectent surtout la muqueuse nasale.

On aura toujours recours à l'examen au spéculum qui montre les anomalies vasculaires les plus variées : depuis le simple état congestif jusqu'au véritable angiome. Ces éléments, localisés de préférence au niveau de la cloison nasale, peuvent se rencontrer également au niveau des cornets.

Cet examen au spéculum doit être fait avec beaucoup de douceur car il provoque facilement des épistaxis en raison de la grande fragilité vasculaire.

D'ailleurs il n'est pas toujours nécessaire ; les télangiectasies pouvant être visibles à l'orifice des narines et descendre même jusqu'à la lèvre supérieure (dans notre observation).

En dehors de cette localisation principale à la muqueuse pituitaire, les angiomes peuvent intéresser d'autres muqueuses. Par ordre de fréquence nous les trouvons aux lèvres, aux gencives, à la langue (face dorsale surtout), à la face interne des joues. Plus rarement ils ont été signalés au niveau du larynx, du pharynx et des conjonctives.

Un fait capital est maintenant acquis : le développement des angiomes ne se borne pas là. Des examens endoscopiques et des autopsies ont permis de les retrouver au niveau des bronches (Hugh, Cordier, Legèze et Mounier-Kuhn) ; de l'estomac (Osler, Goffin et Bastenie) ; de l'intestin, des grandes lè-

vres (Séquiera) ; de la muqueuse vaginale et utérine et surtout de la muqueuse rectale (Boston, Hugh, Séquiera, Cain et Oury) expliquant la nécessité d'une rectoscopie.

Des localisations cérébrales et méningées permettent d'interpréter certains troubles nerveux constatés au cours de cette maladie.

Il est d'ailleurs permis de croire que l'angiomatose peut s'étendre à tous les capillaires, même à l'intérieur des organes, car rien n'explique une localisation limitée aux vaisseaux de la peau et des muqueuses.

Quoi qu'il en soit, nous terminerons cette étude du *syndrome angiomateux* en insistant sur la précocité et la constance des éléments muqueux (surtout nasaux) s'opposant à l'apparition tardive ou même à l'absence possible des éléments cutanés. Nous ferons remarquer en outre que ces derniers, bien que plus exposés aux traumatismes, sont exceptionnellement le siège d'hémorragie, contrairement à ce qui se produit pour les angiomes des muqueuses...

B. — *Les hémorragies.*

Les hémorragies représentent la deuxième grande manifestation de cette période d'état. Spontanées ou provoquées, elles prennent de plus en plus d'importance, redoublant d'intensité, de durée et de fréquence.

Les épistaxis continuent, comme au début, à tenir la première place. Elles se répètent si souvent, et deviennent tellement abondantes, qu'elles peuvent interdire tout travail et nécessiter des tamponnements ou des cautérisations locales. Cette dernière

thérapeutique n'amène qu'une amélioration momentanée ; lorsque la chute des croûtes se produit, on assiste à de nouvelles hémorragies.

Mais le *syndrome hémorragique* de cette deuxième étape de la maladie ne se limite plus aux épistaxis ; des hémorragies de toute sorte font, en effet, leur apparition. On observe des gingivorragies, des otorrhagies ; la langue peut saigner et quoique moins fréquentes des hémorragies cutanées peuvent survenir dues le plus souvent à une irritation passée inaperçue.

Beaucoup plus importantes sont les hémorragies viscérales qui dominent parfois le tableau clinique au point de faire errer le diagnostic. Elles sont spontanées, apparaissant sans raison apparente. Les hémorragies digestives prédominent nettement : ce sont des hématomèses (Gutmann, Laval et Schlumberger, Goffin et Bastenie, Boston : dans ce dernier cas l'abondance de l'hémorragie a conduit à une intervention chirurgicale d'urgence) ; des entérorragies (Boston ; Fitz-Hugh) dont la nature est parfois mise en évidence par un examen rectoscopique découvrant des angiomes rectaux.

Des hémoptysies ont été rapportées (Fitz-Hugh ; P.-E. Weil, Arrak ; Aubertin et Lévy ; Aubertin et Sée, Tozer) ; Cordier, Legèze et Mounier-Kuhn montrent leur origine angiomateuse par un examen bronchoscopique.

Plus rares sont les hématuries (P.-E. Weil et P. Isch-Wall ; Foggie) ; enfin les ménorragies et les métrorragies sont exceptionnelles, bien que des angiomes de la muqueuse utérine aient été signalés (P.-E. Weil, Fitz-Hugh, Schœn).

En réalité, les éléments angiomateux siégeant un peu partout, peuvent être à l'origine d'hémor-

ragies les plus diverses. Il n'est donc pas impossible de constater des hémorragies cérébrales ou méningées.

Toutes ces hémorragies, survenant à l'improviste, constituent une véritable infirmité pour les malades. Certains racontent comment ils arrivent à prévoir leur crise hémorragique. Ils ressentent alors, au niveau des éléments angiomateux, normalement indolores, une impression de tension, de chaleur, et parfois même un prurit intense qui entraîne des lésions de grattage et des hémorragies immédiates.

Les télangiectasies deviennent d'un rouge plus vif, et sont turgescentes dans les jours qui précèdent les hémorragies. Au contraire, après un épisode hémorragique, elles semblent disparaître. En réalité, elles ont pâli considérablement, et seul un examen minutieux permet de toujours retrouver les éléments vasculaires dilatés.

Au niveau de la muqueuse nasale, les épistaxis s'annoncent souvent par un picotement inaccoutumé et parfois par des crises d'éternuements qui accélèrent leur apparition.

Les traumatismes mis à part, aucun facteur ne paraît influencer la note hémorragique. Ainsi dans une observation d'Aubertin et Lévy, une fièvre typhoïde grave survenue au cours de la maladie n'a pas entraîné de phénomène hémorragique plus marqué. Par contre chez le malade de Duvour, L. Pollet... chaque abus de boisson amenait une recrudescence des épistaxis.

En résumé, le syndrome hémorragique de cette seconde étape de la maladie se caractérise avant tout par l'exagération des hémorragies du début

tant au point de vue de leur durée, de leur intensité, de leur répétition que de leur siège.

C. — *Autres symptômes.*

En dehors de ces deux grands syndromes : l'angiomatose d'une part et les hémorragies d'autre part, on rencontre parfois dans la Maladie de Rendu-Osler d'autres troubles vasculaires associés : soit des angiomes plans banaux, soit des varices, des hémorroïdes, des varicocèles ou de simples varicosités qui traduisent une atteinte générale du tissu endothélio-vasculaire.

Curtius a insisté sur la recherche des ptoses viscérales et des hernies qu'il affirme être constantes chez ces malades.

Il est classique de ne décrire *aucune tare de la crase sanguine de type hémogénique ou hémophilique*. L'examen du sang montre seulement, après un épisode hémorragique important par son intensité ou sa répétition, des signes d'anémie. Le nombre des globules rouges diminue ; dans notre observation il atteint le chiffre inquiétant de 830.000 par mm³. On peut rencontrer des formes globulaires de régénérescence : des normoblastes, des réticulocytes, et constater une poïkilocytose, une anisocytose et une polychromatophilie caractéristiques. Le taux des plaquettes sanguines peut baisser momentanément, mais en principe il reste normal. La résistance globulaire, les temps de coagulation et de saignement donnent classiquement des résultats normaux.

S'il est classique de ne constater aucune dyscrasie sanguine, il l'est également de ne trouver aucun trouble fonctionnel ou organique du foie et de la rate. Nous reprendrons cette question avec plus

de détails. Notons qu'on a signalé l'existence soit d'une splénomégalie, soit d'une hépatomégalie ou d'une atropie du foie, soit enfin l'association des deux lésions (Josserand, Gutmann..., Flandin et Soulié, Roles, Fitz-Hugh, Schoen, Reiniger, Curschmann, Goldstein, Frick, Goffin et Bastenie, Bogaert, Adant...).

En réalité, l'Angiomatose et les hémorragies constituent les deux grands syndromes ; la notion de l'hérédité de l'affection et la connaissance d'une *période hémorragique pure* antérieure aideront grandement au diagnostic.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

L.A.H.F. est d'un pronostic sévère [sévérité attribuable, en partie, à ce fait que les formes graves ont surtout retenu l'attention du clinicien alors que les formes frustes et bénignes n'ont pas toujours été diagnostiquées]. Comme l'établissent Hennebert et Schuermans « l'évolution habituelle va vers une aggravation progressive qui n'est pas nécessairement fatale ».

Il semble artificiel de décrire deux étapes à cette maladie dont la marche est progressive, où les hémorragies s'exagèrent insensiblement en même temps que se développe l'angiomatose. Cette marche continue, entrecoupée parfois de poussées évolutives, peut présenter au contraire des périodes d'accalmie et des rémissions prolongées pouvant en imposer pour une amélioration définitive.

Dans l'A.H.F. s'établit un véritable *cercle vicieux* (Weber) entre les hémorragies qui entraînent l'anémie, et cette anémie qui favorise le syndrome hémorragipare. Les hémorragies règlent le pronostic : par leur gravité elles peuvent, dans certains cas, déterminer une mort rapide par anémie suraiguë [Kelly (épistaxis) — Boston, Goffin et Basténie (hématémèses) — Arrak (hémoptysie)] ; par leur siège cérébral ou méningé, elles peuvent être à l'origine d'une mort brusque. Bien que très rares, ces cas n'en constituent pas moins une sérieuse menace

La répétition des hémorragies entraîne, à la longue, une anémie pernicieuse secondaire. Ces ma-

lades sont à la merci d'une affection intercurrente quelconque et leur organisme débilité par les pertes sanguines répétées réalise des terrains favorables à toutes les maladies.

La ménopause est un facteur d'aggravation. Elle amène presque toujours une recrudescence des symptômes et donne un véritable coup de fouet à l'affection. En outre, à cet âge les réactions organiques ne sont plus les mêmes et les hémorragies deviennent rapidement fatales.

Telle est l'évolution habituellement sérieuse de l'A.H.F., réglée en grande partie par l'importance des hémorragies.

En dehors de cette question vitale, nous avons déjà signalé que la fréquence des hémorragies interdit souvent à ces malades tout travail suivi et réalise ainsi une véritable infirmité.

En résumé : l'évolution favorable est rare, l'aggravation est la règle.

FORMES CLINIQUES

A côté de la forme prise comme type de description prennent place des *formes bénignes, légères* qui n'altèrent pas l'état général et s'opposent aux *formes graves* amenant rapidement la mort.

La précocité d'apparition des signes révélateurs de la maladie permet de distinguer des *formes infantiles* opposées aux *formes tardives*.

Suivant la prédominance ou l'absence d'un des trois éléments fondamentaux du diagnostic, l'Angiomatose Hémorragique Familiale peut présenter des aspects cliniques variables.

A côté des formes où le caractère familial se retrouve très nettement au cours de 4 ou 5 générations successives, existent incontestablement des cas où la notion d'hérédité ne peut être retrouvée. Il faut être très prudent avant de conclure à une *forme sporadique*, car, respectant en cela les lois de Mendel, cette affection peut sauter une ou plusieurs générations pour réapparaître ensuite. Elle conserve, dans ce cas, son caractère héréditaire, d'où la nécessité de faire une enquête très sérieuse en remontant au moins jusqu'à la troisième génération. Ce sont des renseignements souvent difficiles à obtenir et il devient alors impossible d'affirmer ou de nier l'existence de ce caractère familial.

Dans ces formes sporadiques, le caractère acquis peut se transmettre aux descendants : l'affection rentre alors dans le cadre normal de l'A.H.F. Retenons donc que l'absence d'hérédité ne doit pas, *a priori*, faire rejeter le diagnostic.

Le caractère hémorragique de l'affection est fondamental ; cependant il peut manquer. Le diagnostic doit être posé sur la notion très nette de l'hérédité et sur la constatation dans la même famille de formes typiques à côté de formes atypiques. Certains auteurs voient dans cette forme incomplète *angiomateuse pure*, une forme de liaison entre la maladie de Rendu-Osler et les angiomes simples.

Opposées à cette forme angiomateuse, nous pouvons rencontrer des formes *hémorragiques pures* qui ne possèdent pas d'angiomatose visible. Il est permis de penser que les ectasies vasculaires existent mais échappent sans doute à nos examens. Certaines *Hémorragies familiales et héréditaires* rentreraient alors dans le cadre de l'A.H.F. Le cas de Babbington avec épistaxis sans mention d'angiome ; celui de Cassapian avec hématomèse et méloena héréditaires ; également ceux de Cain et Oury avec hémorragies hémorroïdaires récidivant au traitement sclérosant, et rectites hémorragiques sus-hémorroïdaires... font penser à des formes frustes de la Maladie de Rendu-Osler et demandent la recherche des autres signes.

Rappelons les formes hémorragiques mortelles que nous avons étudiées au paragraphe précédent.

L'absence d'un des symptômes fondamentaux réalise des *formes incomplètes* : forme angiomateuse, forme hémorragique, forme sporadique — dont le diagnostic ne sera posé qu'après s'être entouré de toutes les garanties possibles.

La prédominance des signes dans une région permet de distinguer des *formes régionales* qui se caractérisent soit par le siège particulier des hémor-

ragies, soit par la localisation des éléments angiomateux. On reconnaît ainsi des formes cutanées et des formes muqueuses, des formes linguales (Aubertin et Sée), buccales, nasales, des formes digestives, parfois même uniquement rectales. La forme bronchique, dans le cas de Cordier, Legèze et Mounier-Kuhn, est digne d'intérêt : la découverte d'un angiome à la bronchoscopie ayant permis d'écarter le diagnostic de tuberculose pulmonaire pour lequel la malade était soignée depuis trois ans. On peut isoler encore des formes hématuriques, métrorragiques et même des formes nerveuses.

L'A.H.F. peut s'associer à d'autres affections : Milbradt décrit une association avec la sclérodermie, Osler avec un cancer de l'estomac, Adant avec une spina-bifida. Une maladie quelconque peut évoluer chez un angiomateux aussi bien que chez un autre individu, mais deux *formes associées* retiendront surtout notre attention et seront l'objet d'une longue discussion ultérieure : l'association d'une part au trouble hémogénique, d'autre part aux troubles hépato-spléniques.

ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Fréquemment des anomalies vasculaires reconnues au cours de la maladie de Rendu-Osler, sont devenues plus ou moins inapparentes après la mort. C'est donc surtout à la faveur d'examens biopsiques que l'étude histologique des lésions a été faite.

I. — *Etude des télangiectasies.*

« Sur une coupe, ce qui frappe, et ce qui est intéressant à noter, c'est une sorte d'*atrophie du chorion*, due manifestement à la *dilatation énorme des vaisseaux* » (Romme).

Ainsi, tant au niveau de la peau qu'au niveau des muqueuses, les télangiectasies présentent à considérer 1° la lésion propre des vaisseaux ; 2° celle du tissu conjonctif péri-vasculaire.

1° La lésion propre des vaisseaux apparaît sous la forme d'une dilatation anormale, aboutissant à la formation de vastes espaces lacunaires, *véritables lacs sanguins*. La lumière de ces vaisseaux télangiectasiés est irrégulière, limitée par une simple couche de cellules endothéliales ; la couche musculaire et la membrane élastique sont plus ou moins inexistantes mais toujours très aplasiées.

2° Tout autour de ces ectasies vasculaires le tissu conjonctif affecte une disposition anormale des fibrilles *en faisceaux* ou *en écheveaux irréguliers* (ce qui les différencie, dans la Maladie de Rendu-Osler, des angiomes simples). On constate, en outre,

une fragmentation et une dégénérescence des fibres élastiques (fibres œdématiées et dégénérescence granuleuse avec métachromasie des fibres collagènes).

« La signature de la Maladie de Rendu-Osler est donc la structure spéciale des téléangiectasies » (Goffin et Bastenie). Cette affection est constituée par une *dysplasie vasculaire diffuse*.

Les vaisseaux dilatés se trouvent être au contact immédiat de la peau (ou des muqueuses) dont l'épithélium, quoique normal, serait notablement aminci. Cette particularité suffit, pour certains, à expliquer le mécanisme des hémorragies.

II. — *Etude des autres lésions.*

Rosenthal et Unna ont retrouvé chez ces malades, au niveau des régions cutanées apparemment normales (exemptes macroscopiquement de téléangiectasies), les mêmes lésions du tissu conjonctif qu'ils avaient rencontrées au niveau des vaisseaux ectasiés. Ils concluent que la Maladie de Rendu-Osler est une altération générale du tissu mésenchymateux.

La coexistence de lésions vasculaires telles que : varices, hémorroïdes, varicocèles, dans l'Angiomatose hémorragique réalise le *status varicosus* de Curtius, caractérisé par une dégénérescence du tissu mésenchymateux. Cette dégénérescence expliquerait la fréquence, dans cette dysplasie vasculaire, des hernies, des éventrations, des ptoses viscérales (Curtius ; Gutmann, Laval et Schlumberger).

Diverses lésions ont été également constatées : c'est sans rien préjuger de leur rapport avec l'Hémangiomatose que nous signalerons : une atrophie génitale (Goffin et Bastenie — Bogaert et Scherer),

une dégénérescence thyroïdienne et une parotidite suppurée (Goffin et Bastenie); un cancer de l'estomac (Osler), un ulcère de l'estomac (Goffin et Bastenie), une spina-bifida (Adant)...

Des affections organiques graves du foie ont été vérifiées à l'autopsie : Frick (carcinome primitif) ; Fitz-Hugh, Goffin et Bastenie (atrophie jaune aiguë) ; Bogaert et Scherer (cirrhose de Laënnec).

NATURE DE L'ANGIOMATOSE HÉMORRAGIQUE FAMILIALE

L.A.H.F. n'est pas « un simple trouble vasculaire localisé, indépendant de toute tare constitutionnelle diffuse ; bien au contraire il s'agit d'une maladie générale dyscrasique et héréditaire » (Aubertin, Lévy et Mme Baclesse).

La *maladie de Rendu-Osler se distingue nettement de l'Hémophilie*, affection également familiale mais où l'hérédité revêt une forme nettement matrilicale et où l'atteinte masculine prédomine. La différence de la coagulabilité du sang dans les deux affections, l'atteinte essentiellement plasmatique de l'une s'opposant à l'atteinte essentiellement vasculaire de l'autre, et enfin, le caractère différent des hémorragies (provoquées, incoercibles, sans localisation particulière dans l'Hémophilie, spontanées et électives dans l'Angiomatose) complètent la distinction et ne permettent plus de considérer l'Angiomatose Hémorragique comme une *hémophilie cutanée* (Chauffard).

Un rapprochement entre la maladie de Rendu-Osler d'une part, et l'*hémogénie* ou l'*insuffisance hémocrasique du foie* d'autre part peut se discuter.

Pour P.-E. Weil « l'A.H. Héréditaire, maladie familiale touchant essentiellement les petits vaisseaux et accessoirement le sang, doit être rapprochée de l'Hémogénie, affection familiale et souvent héréditaire, atteignant essentiellement le sang et accessoirement les vaisseaux. Chez toutes deux on retrouve un terrain hépato-hématique spécial ».

Pour cet auteur, le *sol hépato-hématique* serait plus ou moins latent : les malades devenant toujours des hépatiques ou des hémogéniques. Les hémorragies ne relèveraient pas seulement d'une fragilité vasculaire anormale mais également d'un facteur humoral. Enfin à l'examen hématologique des malades atteints d'A.H.F. on constaterait toujours une tare sanguine de la série hémogénique. (L'émiettement du caillot et la coloration plus jaune du sérum auraient une grande valeur.)

A l'appui de cette conception de P.-E. Weil on peut invoquer :

1° l'existence d'une *étape hémorragique pure* précédant souvent de plusieurs années l'apparition de l'angiomatose ;

2° la constatation dans une même famille de cas d'hémangiomatose typique et de cas d'hémorragies à répétition sans télangiectasies décelables ;

3° les examens du sang qui montrent dans certains cas des signes plus ou moins marqués d'hémogénie.

Tels sont les arguments en faveur d'un terrain hémogénique dans la maladie de Rendu-Osler. *Les faits suivants s'y opposent :*

1° l'étape hémorragique pure, qui n'est sans doute qu'apparente, puisque des examens précoces de la muqueuse nasale ont révélé l'existence d'anomalies vasculaires dès la période du début, et que dans certains cas l'angiomatose a pu apparaître à la même époque que les hémorragies ou même avant ;

2° la rareté des hémorragies de la sphère génitale, l'absence de purpura spontané et d'ecchymose traumatique ;

3° la prépondérance de l'atteinte féminine moins marquée ;

4° enfin dans la majorité des cas, la constatation d'aucun trouble hémogénique du sang. D'ailleurs lorsque ces troubles existent, ils sont légers, incomplets, tardifs dans leur apparition, et pour certains auteurs ils peuvent être attribués à l'anémie post-hémorragique.

En outre, « la fréquence et la ténacité des hémorragies s'expliquent facilement du fait que les télangiectasies veineuses ont perdu leur élasticité et que leurs parois sont devenues friables, d'autant plus que le tissu conjonctif environnant montre également des signes importants de sclérose » (Goffin et Bastenie).

Plusieurs arguments *sont en faveur d'un terrain hépatique* :

1° L'étude de P.-E. Weil sur les angiomes simples, qui a montré la fréquence des tares hépatiques chez les angiomateux. Par analogie ces résultats s'appliqueraient à l'A.H.F. ;

2° La fréquence des télangiectasies au cours des cirrhoses banales du foie. « Nous rapprochons des *maladies de foie* où apparaissent de façon tardive, à l'état adulte, des taches rubis et des capillarités, d'une part l'*Angiomatose Hémorragique Héreditaire*, maladie d'Osler où surviennent également de façon tardive chez de nombreux malades d'une même famille de petits angiomes de la face, aux téguements et aux muqueuses, et d'autre part les *angiomes congénitaux* » (P.-E. Weil) ;

3° Enfin un certain nombre d'observations de maladie de Rendu-Osler dans lesquelles existe une

atteinte hépatique. Nous avons déjà signalé celles où l'autopsie a révélé des lésions graves du foie : carcinome primitif (Frick), atrophie jaune aiguë (Fitz-Hugh, Goffin et Bastenie) et cirrhose de Laënnec (Bogaert et Scherer).

Mais pour beaucoup d'auteurs, si l'existence d'un terrain hépatique se vérifie dans l'angiomatose simple, elle ne se vérifie pas dans la maladie de Rendu-Osler. Aucune tare hépatique latente ou patente n'a pu être mise en évidence dans la plupart des cas. De plus, l'argument basé sur l'analogie des téléangiectasies et des méiopraxies capillaires n'a pas de valeur, ces deux manifestations étant très différentes. Quant aux troubles hépatiques graves qui ont été constatés, ils sont apparus tardivement, à un stade terminal de la maladie et ne représentent que des complications secondaires.

En résumé :

En face de l'opinion de P.-E. Weil qui veut « que les lésions sanguines (Hémogénie)... paraissent, ainsi que l'hépatisme certain de ces malades, jouer un rôle dans la genèse de l'A.H.F. » se place une autre conception qui est celle d'Aubertin :

« Il ressort de cette étude critique que la maladie en question ne comporte généralement *ni tares plasmatiques, ni tares hépatiques* mais qu'elle est essentiellement caractérisée par l'existence de tares proprement endothéliales : angiomes, capillosités, varices, hémorroïdes, réalisant le *status varicosus* de Curtius. Ces tares déterminent une fragilité vasculaire, parfois bien corroborée par le caractère positif du signe du lacet, fragilité qui est le point de départ des saignements. Il apparaît bien, en effet, que ceux-ci sont avant tout d'ordre purement mécanique, sans qu'un trouble humoral surajouté inter-

vienne dans leur déterminisme, sinon parfois d'une manière épisodique et à une période très avancée de l'évolution de la maladie.

« Il s'agit donc d'une entité particulière bien distincte, et de l'hémophilie, et de l'hémogénie, et dont le substratum fondamental réside dans une dyscrasie ou mieux une *dysplasie endothéliale, constitutionnelle et héréditaire*. C'est une affection à développement progressif, évoluant pendant toute la vie, sans tendance à guérir spontanément, ayant même, au contraire, tendance à s'aggraver du fait de la multiplication ou de l'augmentation des angiomes qui tendent à saigner de plus en plus : l'anémie post-hémorragique chronique, par petites hémorragies répétées, qui en résulte à la longue, tend à se réparer de moins en moins bien à mesure que le sujet avance en âge — et présente des tares organiques surajoutées. »

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la maladie de Rendu-Osler repose sur la constatation des trois éléments suivants : des hémorragies, des angiomes et de l'hérédité de l'affection.

A la période initiale, l'angiomatose manque le plus souvent et, pour peu que la notion de l'hérédité ne soit pas évidente, on voit la difficulté de poser un tel diagnostic. A cette époque de la maladie on pense aux *épistaxis banales* de l'enfance (par grattage du nez...).

Mais si les hémorragies sont fréquentes et ont un caractère nettement familial et héréditaire, on s'oriente alors vers une maladie du sang. Ce diagnostic d'*hémophilie* et d'*hémogénie* est bien souvent posé à tort, sans même qu'on pense à demander une confirmation à un examen du sang.

Après avoir éliminé les causes habituelles des épistaxis et s'être assuré par un examen du sang qu'il ne s'agit pas d'une tare sanguine héréditaire, il faut penser à l'A.H.F. et en rechercher les signes. Lorsque des cas d'Angiomatose sont déjà connus dans la famille on doit poser facilement le diagnostic et rechercher aussitôt les altérations vasculaires par un examen minutieux de la peau et des muqueuses, et principalement du nez, de la bouche et du rectum.

Bien plus facile est le diagnostic lorsque l'affection est arrivée à sa *phase angiomateuse*. On se trouve alors en présence d'un sujet qui saigne sou-

TRAITEMENT

Rien ne peut enrayer la tendance évolutive de l'A.H.F.

La Roëntgenthérapie n'a donné aucun résultat, n'amenant ni une régression des télangiectasies, ni même un arrêt dans leur développement.

La thérapeutique se trouve donc réduite à deux indications :

1° diminuer l'importance et la fréquence des hémorragies ;

2° favoriser la régénération sanguine.

Rendu appliquait un traitement local pour lutter contre les hémorragies et conseillait la formule suivante :

Antipyrine : 50 centigrammes.

Tannin : 1 gramme.

Sucre en poudre : 10 grammes,
qu'il faisait priser à ses malades.

Actuellement, contre les hémorragies on a recours à la cautérisation des éléments angiomateux. Mais qu'il s'agisse de cautérisation physique ou chimique, qu'on se serve du thermocautère, de l'électro-coagulation ou de la neige carbonique, le résultat est toujours le même. Il se produit une escarre qui déclenche, en tombant, de nouvelles hémorragies. Cette méthode n'amène donc qu'une amélioration momentanée, d'ailleurs applicable aux seuls angiomes facilement accessibles, ce qui limite encore son champ d'action.

Comme autre traitement local, signalons qu'Hennebert et Schuermans, dans un cas d'angiomatose bien localisée à la muqueuse nasale, ont obtenu un résultat satisfaisant après ablation complète de la muqueuse septale.

Le traitement médical antihémorragique est appliqué, le plus souvent, sans succès. On donne de la peptone, du chlorure de calcium, on fait de petites transfusions sanguines, mais toute cette médication reste sans action sur les capillaires altérés.

Depuis la connaissance du rôle joué par la vitamine C (acide ascorbique) dans le développement des vaisseaux, on a tenté, sans résultat d'ailleurs, son application dans la maladie de Rendu-Osler.

Il est souvent utile de donner à ces malades des calmants du système végétatif, car on constate fréquemment, chez eux, un déséquilibre vago-sympathique qui favorise les hémorragies en déterminant des troubles vaso-moteurs. On prescrira donc du gardénal à petites doses répétées, associé ou non à un médicament correcteur du déséquilibre nerveux (atropine, éserine).

On s'efforcera surtout de lutter contre l'anémie post-hémorragique, soit par des injections de sérum physiologique ou glucosé, soit par des transfusions de sang qui jouent un rôle régénérateur et hémostatique à la fois.

On donnera une médication ferrugineuse et on appliquera la méthode de Whipple. Celle-ci présente d'ailleurs un double intérêt : lutter d'abord contre l'anémie et réaliser ensuite une opothérapie hépatique utile surtout s'il existe une insuffisance du foie.

La splénectomie a été conseillée par certains auteurs ; cette méthode n'a été appliquée jusqu'à maintenant que dans les formes graves et n'a amené aucune amélioration.

Quant au traitement antisyphilitique, même si les réactions sérologiques sont positives, il faut être très prudent dans son application qui risque souvent d'aggraver la maladie.

La thérapeutique de l'Angiomatose Hémorragique Familiale est donc avant tout symptomatique. Elle n'entraîne ni régression, ni arrêt dans l'évolution de la maladie.

CHAPITRE II

OBSERVATION

M. M..., âgée de 27 ans, demeurant à Tours, où il est employé de commerce, présente le 12 mars 1937 une abondante Hémorragie intestinale.

Antécédents.

Dans les antécédents personnels du malade on ne retrouve aucun fait semblable.

Dès son enfance, en raison d'un état qualifié d'*hémophilie*, on refuse de lui arracher les dents dans la crainte d'une hémorragie.

A l'âge de 10 ans, il présente une épistaxis inquiétante accompagnée d'une congestion des conjonctives. Depuis, ces saignements de nez se sont reproduits jusqu'à 3 à 4 fois par semaine et même plusieurs fois par jour, apparaissant la nuit, le matin au réveil et surtout après les repas.

Vers 13 ans sont apparues des varices aux membres inférieurs ; à 15 ans il fait une jaunisse qui dure 3 semaines, s'accompagne de fièvre, de vomissements, d'urines *acajou*.

A partir de cet âge les épistaxis semblent devenir plus rares. Pris dans le service armé au Conseil de Révision, il se fait verser dans le service auxiliaire par suite de l'état variqueux des jambes.

Interrogé sur des habitudes d'intempérance possibles, le malade avoue quelques abus de 15 ans à

22 ans : il prenait quotidiennement une moyenne de 2 apéritifs. Mais depuis son mariage qui remonte à deux ans, il ne boit même plus de vin.

Vers le mois de février 1937 le malade s'aperçoit qu'il a des hémorroïdes.

Syndrome hémorragique.

C'est le 12 mars 1937 que survient une hémorragie intestinale, à l'occasion de laquelle nous voyons ce malade pour la première fois. Elle s'accompagne d'une épistaxis abondante qui dure plus de dix minutes, et d'un vomissement bilieux.

Ces accidents, survenus le matin au réveil, n'inquiètent pas outre mesure le malade qui continue, sans plus de dommages d'ailleurs, à vaquer à ses occupations.

C'est seulement 4 jours après, parce qu'il est fatigué, et parce que ses selles demeurent noires, qu'il vient nous consulter. L'anémie intense est évidente au seul aspect du malade qui est d'une pâleur impressionnante. Elle est confirmée par la numération globulaire qui donne les chiffres suivants :

830.000 G. R.

2.400 G. B.

La température est normale, le pouls bat à 90, le malade se sent très fatigué.

Sous l'influence du repos, des médications anti-hémorragiques, d'une transfusion sanguine de 250 grammes, l'état du malade s'améliore rapidement. La pâleur diminue, le pouls redevient normal à 72. Les hémorragies ne se reproduisant pas, les selles ont retrouvé leur coloration normale dès le 23 mars. Une numération globulaire pratiquée le 8 avril confirme la grande amélioration :

3.850.000 G. R.

6.400 G. B.

46 % Polynucléaires.

6 % Éosinophiles.

26 % Mononucléaires.

22 % Lymphocytes.

Hémoglobine 75 %.

Valeur globulaire 0,8.

En résumé :

— Il s'est produit une hémorragie intestinale ayant entraîné une anémie grave.

— Cette hémorragie intestinale a été accompagnée d'épistaxis.

— D'autre part, depuis sa seconde enfance, le malade a présenté fréquemment des épistaxis.

Voilà autant d'éléments qui orientent le diagnostic vers une *maladie du sang*.

On ne trouve d'ailleurs aucune autre cause susceptible d'expliquer ces hémorragies :

— Le fonctionnement digestif est habituellement normal ; aucun syndrome fonctionnel n'oriente vers un ulcère duodénal. D'ailleurs l'examen radiologique du tube digestif pratiqué ultérieurement et les radiographies en série du bulbe duodénal ne révèlent aucune anomalie.

— Le cœur est normal, la tension artérielle abaissée au moment de l'hémorragie, reprend vite des chiffres normaux : 13-8 (Vaquez).

— Le foie et la rate sont normaux. Il n'existe également aucun signe d'atteinte rénale : les urines ne contiennent ni albumine, ni sang, l'urée sanguine donne le chiffre de 21 centigrammes par litre.

L'hémoculture est négative ; de même le séro-diagnostic aux bacilles typhiques et paratyphiques.

On s'oriente donc vers une maladie du sang mais on ne découvre à l'examen clinique ni purpura, ni ecchymose. Le signe du lacet est négatif, et surtout les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Temps de saignement 6 minutes

— de coagulation 5 —

La rétractilité du caillôt se fait normalement.

D'autre part, la ponction sternale montre un médullogramme normal.

L'hémophilie et l'hémogénie ne paraissent donc pas en cause.

Syndrome angiomateux.

L'attention est alors attirée vers une série de symptômes nouveaux, ou plutôt de symptômes qui apparaissent plus nettement lors des examens suivants.

On remarque, en effet, de nombreuses téléangiectasies cutanées et muqueuses :

A la pointe et sur l'aile gauche du nez, à la région malaire gauche, au niveau de la tête du 1^{er} métacarpien droit (face dorsale) et à la face antérieure du poignet gauche on constate l'existence d'éléments angiomateux en forme d'*araignée*. Ils présentent un point central rouge d'où partent des petits capillaires tortueux. A leur niveau l'épreuve de la vitro-pression progressive se révèle négative.

De nombreuses distensions capillaires sont notées aux paupières supérieures, sous les aisselles, à la limite du thorax et de l'abdomen, au niveau des malléoles externes où les vaisseaux s'orientent sui-

vant l'axe du membre. Les capillaires des pommettes très distendus sont anormalement visibles. Egalement au niveau de la proéminence de la 7^e vertèbre cervicale on remarque un grand nombre de capillosités violettes dirigées dans l'axe du corps.

A la base de la cloison nasale, juste à l'orifice externe des narines, on note l'existence de nombreuses varicosités très développées ; venues de la muqueuse, elles descendent jusqu'à la lèvre supérieure, réalisant en quelque sorte une forme mixte cutanéomuqueuse. L'entourage du malade affirme avoir remarqué ces éléments vasculaires anormaux depuis 3 ou 4 ans déjà ; le malade lui-même n'y attache aucune importance.

La langue, le palais, la muqueuse laryngée et pharyngée sont indemnes, par contre l'examen de la bouche montre un développement anormal des capillaires au niveau du sillon gingivo-labial inférieur.

On ne découvre aucun élément angiomateux des conjonctives, seuls quelques vaisseaux sont constamment apparents.

Une rhinoscopie montre la présence dans les deux narines de nombreux angiomes nasaux siégeant surtout au niveau de la muqueuse septale.

Au toucher rectal on note un bourrelet hémorroïdaire qui n'a pas de tendance à saigner et qui paraît banal. Mais la rectoscopie montre une muqueuse rectale dont les capillaires sont anormalement développés, et qui présente de nombreux angiomes (Examen du D^r Busson). Il n'a pas été possible de recourir à une gastroscopie, ni à une œsophagoscopie.

Devant ces signes, le diagnostic d'Angioma tose Hémorragique Familiale, du type Maladie de Rendu-Osler, s'impose. La fréquence des épistaxis depuis l'âge de 10 ans, l'apparition de varices des membres inférieurs dès l'âge de 13 ans, les hémorragies intestinales récentes qui ne sont expliquées par aucune perturbation locale ou générale, par aucune dyscrasie sanguine, et surtout la constatation d'angiomes cutanés et muqueux : voilà autant d'éléments décisifs pour le diagnostic.

Caractère familial.

Ce diagnostic est confirmé par le caractère familial de l'affection, ou, du moins, par la fréquence d'hémorragies inexpliquées chez les autres membres de la famille.

Le père serait mort d'affection hépatique, il n'a pas présenté d'hémorragies.

La mère possède des varices aux jambes depuis son enfance. On relève dans son histoire de fréquentes épistaxis et des ménorragies.

Une sœur présente également des ménorragies et des épistaxis à répétition. Il y a quelques années, elle a eu un *crachement de sang* (Hémoptysie ? ou Hématémèse ?) qui a duré deux jours et ne s'est jamais reproduit.

Quatre frères :

René présente une varice du nez qui saigne facilement. Il a un visage perpétuellement congestionné.

Gaston est indemne.

Deux jumeaux âgés de 17 ans sont bien portants :

l'un saigne facilement et présente des varicosités des pommettes ;

l'autre a fréquemment les yeux *injectés* de sang.

Il nous a malheureusement été impossible de pousser plus loin ces recherches et d'examiner les différents membres de la famille.

Quant au reste de l'examen, il se montre à peu près négatif.

Signalons que l'étude du réflexe oculo-cardiaque (accélération du pouls de 90 à 105 pulsations à la minute) met en évidence le caractère sympathico-tonique de notre malade, que confirme sa grande émotivité. Le moindre énervement fait apparaître une sudation cutanée abondante.

Nous n'avons constaté chez ce malade, ni ptose viscérale, ni hernie ou éventration.

Notons une réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang, alors que la réaction de Mëinicke est fortement positive.

L'état général n'est pas mauvais malgré un amaigrissement récent, installé au cours de la période hémorragique. Il n'y a pas de fièvre.

Évolution.

Le malade se remet assez rapidement de son abondante hémorragie intestinale et, après un mois de repos, il reprend son travail.

A la fin du mois d'avril il présente une hémorragie hémorroïdaire banale (c'est la première fois que ses hémorroïdes saignent).

Puis le 27 mai se produit une épistaxis abon-

dante et tenace qui nécessite un tamponnement nasal. Par prudence le malade reste chez lui. Le lendemain 28 mai il est atteint d'une crise convulsive caractérisée par une perte brutale de la connaissance, les dents serrées, des mouvements désordonnés des membres (respectant la face), sans cri initial, sans émission involontaire des urines. La crise dure 3 ou 4 minutes, il n'en conserve aucun souvenir. Après cette crise il reste prostré pendant une heure. On constate des traces évidentes de morsure de la langue.

Le jour suivant il présente une crise identique suivie d'un sommeil, apparemment normal, qui dure 3 heures. Dès le réveil, une troisième crise convulsive se produit. Un examen du fond d'œil demandé, à la suite de ces crises d'épilepsie, ne montre rien d'anormal : ni hémorragie rétinienne, ni œdème ou atrophie de la papille.

Le lendemain 30 mai, survient une abondante épistaxis accompagnée de vomissements noirâtres contenant du sang digéré. Ressentant une rougeur anormale à la face, le malade fait, pour se *décongestionner*, une petite promenade. Au retour il est pris d'un sommeil invincible qui dure de midi à 5 heures. Dès son réveil il vomit : une première fois du sang noir avec de nombreux caillots (environ un verre) ; une deuxième fois, une demi-heure après, du sang rouge et sans caillot.

Malgré le repos, une injection d'Anthéma, une transfusion de 150 grammes, il présente à nouveau deux ou trois vomissements de sang rouge. Ayant continué à vomir du sang toute la nuit, on le transporte dans une Clinique de la Ville. Là, en raison d'un état général inquiétant, d'un tableau d'anémie suraiguë vite installé, en raison de la persistance

des hémorragies, une nouvelle transfusion de 150 grammes, associée aux injections intraveineuses et sous-cutanées de sérum physiologique, est pratiquée.

Le 1^{er} juin un examen du sang donne les résultats suivants :

2.970.000 G. R.

5.600 G. B.

80 % Polynucléaires.

1 % Eosinophiles.

13 % Mononucléaires.

6 % Lymphocytes.

Temps de saignement 5 minutes

— de coagulation 6 —

Rétractilité normale du caillot.

Après une dizaine de jours le malade très amélioré peut quitter la Clinique.

Pendant quatre mois il se croit guéri et veut reprendre ses occupations malgré une anémie assez marquée (3.475.000 G. R. : le 31 août), une extrême fatigabilité et de temps en temps des épistaxis, et de petites hémorragies au niveau des hémorroïdes.

Au mois de juillet il présente une nouvelle crise épileptique au cours de laquelle il se mord la langue.

Puis les 1^{er}, 2 et 3 octobre apparaissent encore des hémorragies intestinales aussi inquiétantes que celle du mois de mars, nécessitant une transfusion. [Signalons qu'à la vue du médecin venu faire cette transfusion le malade fait une crise d'épilepsie généralisée, semblable aux précédentes.] En quelques jours les selles redeviennent normales et l'état général s'améliore ; comme à chaque hémorragie la réparation est surprenante de rapidité au point que le malade reprend son travail malgré les conseils

qu'on lui donne. Une numération globulaire pratiquée le 1^{er} novembre donne un chiffre de 4.200.000 globules rouges.

Le foie et la rate apparaissent normaux : le foie ne déborde pas le rebord costal ; la rate n'est pas perceptible. Aucun symptôme n'attire l'attention vers une atteinte hépatique.

D'autre part les différents examens montrent que les temps de saignement et de coagulation sont toujours normaux, de même que la rétractilité du caillot. Le signe du lacet reste négatif.

Le 17 décembre, deux mois après le dernier incident, le malade présente assez brutalement une élévation de température à 40° avec frissons et grande asthénie. Il attribue ces signes à un abcès dentaire (le malade ne peut en effet faire arracher ses dents cariées par crainte d'hémorragies locales).

Mais l'abcès guéri, la température persiste à 38°5 matin et soir, et un ictère apparaît le 22 décembre d'abord marqué au niveau des conjonctives qui prennent une teinte jaune pâle. Bientôt la peau jaunit légèrement ; les urines deviennent *acajou* et diminuent de volume. On ne note et on ne notera jamais de décoloration des matières. Les selles sont diarrhéiques.

Cet ictère s'accompagne de nausées, de vomissements, d'anorexie, il n'y a pas de prurit. Une épistaxis légère s'est produite le 22 décembre.

Le foie est augmenté de volume ; la rate devient perceptible.

C'est le 26 décembre 1937 que le malade est hospitalisé dans le Service de la Clinique Médicale de l'Hôpital Bretonneau.

On est en présence d'un sujet fatigué, dont la température oscille entre 38° et 38°5, et dont la jaunisse est modérée. Une nouvelle épistaxis se produit le jour de l'entrée à l'hôpital.

L'hypertrophie hépatique a progressé, et montre un foie dont la matité atteint et dépasse le mamelon, et descend jusqu'à l'ombilic (26 cm. de hauteur). La palpation, non douloureuse, permet de sentir le bord inférieur lisse, mobile avec les mouvements respiratoires et de consistance ferme mais qui n'est pas la dureté d'un foie cirrhotique. La toux provoque une douleur dans l'hypocondre droit avec irradiation à l'épaule droite.

La rate n'est pas palpable, mais sa matité est nettement augmentée ; elle se trouve percutable sur une hauteur de 9 cm.

Les matières ne sont toujours pas décolorées ; la diarrhée a diminué : il n'y a plus qu'une ou deux selles molles par jour. Mais le 28 décembre, elles deviennent noires et la recherche du sang est positive.

Le taux des urines est d'un litre par 24 heures ; elles sont foncées, acajou.

Sur la peau de l'abdomen, plus particulièrement vers les flancs, aussi bien au-dessus qu'au-dessous de l'ombilic, se dessine une circulation veineuse collatérale. Il n'y a pas d'ascite, à peine un léger ballonnement du ventre.

L'examen de l'appareil pulmonaire montre une submatité aux deux bases, surtout marquée à droite où elle se confond avec la matité hépatique. L'auscultation fait entendre de nombreux râles congestifs des bases, principalement à droite. Il n'y a pas d'épanchement pleural.

Le cœur est normal, mais rapide : 120 pulsations par minute. La tension artérielle est de 11-8 (Vaquez).

Le signe du lacet est légèrement positif (une dizaine de pétéchies sont apparues sur l'avant-bras

après dix minutes d'une striction modérée au niveau du coude).

Divers examens sont pratiqués :

Examens du sang :

Urée : 0,18 0/00.

Glycémie : 1 0/00.

Cholestérinémie : 0,94 0/00.

Globules rouges : 2.140.000 par mm³.

Globules blancs : 9.600 par mm³.

Polynucléaires : 79 %.

Eosinophiles : 0 %.

Mononucléaires : 13 %.

Lymphocytes : 8 %.

Absence de réticulocytes et d'hématies en boule.

Poikilocytose, anisocytose et polychromatophilie.

Hémoglobine : 65 %.

Plaquettes sanguines : 120.000 par mm³.

Temps de saignement : 5 minutes.

Temps de coagulation : 9 minutes.

Caillot irrétractile après une heure.

Résistance globulaire est augmentée (hémolyse au titre de 2,5 0/00) : recherche faite selon la méthode de Widal et Abrami, sur *hématies déplasmatisées*.

Recherche des hémolysines et des agglutinines est négative.

Groupe sanguin : I.

Examens des urines :

Albumine : 0,25 0/00.

Sucre : néant.

Sang et pus : néant.

Urobiline, pigments et sels biliaires : présence.

Coefficient de Maillard : 0,08.

L'épreuve de la galactosurie provoquée montre des traces notables de galactose dans les derniers échantillons :

1 ^{er} échantillon		6,9 0/00
2 ^e	—	 7,9 0/00
3 ^e	—	 3,3 0/00
4 ^e	—	 2,8 0/00

.....

Le 29 décembre survient une abondante hémorragie intestinale, toute la matinée le malade expulse dans ses selles de gros caillots de sang rouge. Malgré la médication antihémorragique instituée, les hémorragies se reproduisent dans la nuit du 29 au 30 décembre. Un examen du sang donne alors les résultats suivants :

1.645.000 G. R.

22.400 G. B.

On fait au malade une transfusion sanguine.

La température descendue à 37°2 depuis quelques jours, remonte à 39°2. Le pouls s'accélère à 135 pulsations à la minute. Le taux des urines atteint 1.750 cm³ par 24 heures.

Pendant quelques jours, il semble se produire

une légère amélioration ; mais le 3 janvier apparaît un œdème des membres inférieurs avec choc rotulien à gauche.

Le 10 janvier, les selles perdent leur coloration noire : fait qui indique la cessation des hémorragies intestinales. Mais le malade se plaint depuis quelques jours d'une petite toux sèche, continuelle, et présente une matité des deux bases relevant d'un double épanchement pleural. La ponction retire un liquide à formule mixte avec :

polynucléaires intacts,
mononucléaires,
cellules endothéliales,
Rivalta faiblement positif,
culture négative.

Le ventre, qui était simplement ballonné au début, montre une cicatrice ombilicale dépliée, la percussion révèle l'existence d'une ascite.

Les membres inférieurs sont gonflés par l'œdème ; le choc rotulien, très facilement perceptible, existe maintenant des deux côtés.

Notons la persistance d'une diarrhée, rebelle à toute médication.

La température se maintient entre 38 et 39°, le pouls, accéléré, atteint 135 pulsations à la minute, la tension artérielle est de 12-5 (Vaquez).

L'examen des urines montre l'absence de sucre et d'albumine, mais toujours une forte présence de sels et de pigments biliaires. La quantité d'urine émise par 24 heures diminue notablement.

Les jours suivants l'état du malade s'aggrave encore. L'ascite est devenue abondante, de même que les épanchements pleuraux. Des vomissements de matières noires apparaissent en même temps qu'un hoquet qui devient de plus en plus fréquent.

La température monte à 39°6, le pouls s'accélère encore (145 pulsations à la minute), l'asthénie est extrême.

Dans la nuit du 15 au 16 janvier 1938 le malade meurt.

AUTOPSIE

L'autopsie n'a pu être faite que le 17 janvier. L'aspect général du cadavre n'indique rien de particulier. Les éléments angiomeux constatés pendant la vie ne sont plus visibles. La peau présente une teinte cireuse.

A l'ouverture de l'abdomen on met en évidence l'existence d'un épanchement péritonéal (ascite) assez abondant (6 litres).

L'intestin examiné dans toutes ses portions, ne montre aucun angiome apparent.

L'estomac est normal.

Le foie, de coloration rousse, est très hypertrophié ; il pèse 2 kg. 800. Sa surface est lisse, sa consistance est plutôt molle.

A la coupe il présente un aspect huileux et une coloration jaune verdâtre.

L'étude histologique des fragments prélevés permet de conclure à deux ordres de lésions :

d'une part des lésions de dégénérescence graisseuse,

d'autre part des signes d'hépatite scléreuse.

On note, en effet, que la majorité des cellules contiennent des granulations graisseuses bien mises en évidence par l'acide osmique. Certaines même, totalement remplies par la graisse, conservent un

noyau encore visible, mais refoulé à la périphérie. Cette dégénérescence graisseuse prédomine dans la zone centro-lobulaire.

On remarque, en outre, surtout au niveau des espaces portes, une réaction du tissu conjonctif ; des trabécules fibreux partent des espaces portes et diffusent dans le parenchyme dissociant plus ou moins les travées. Il s'agit d'une sclérose récente.

La vésicule biliaire, doublée de volume, possède des parois épaissies. A l'intérieur on trouve une bile noire, mais on ne voit aucun calcul.

La rate, dont le poids atteint 350 grammes, a un aspect marbré. En raison d'un état de décomposition déjà marqué, elle présente à la coupe un aspect *boueux*.

Les *reins* paraissent normaux, et l'examen histologique le confirme.

A l'ouverture de la cavité thoracique on constate l'existence d'un abondant épanchement pleural bilatéral.

Le *péricarde* est normal, le cœur est plutôt petit.

Les *poumons* pèsent respectivement : le droit, 820 grammes ; le gauche, 580 grammes.

Aux deux bases, le parenchyme pulmonaire est rouge-brunâtre avec un léger piqueté hémorragique ; il est résistant au doigt. A la coupe il laisse échapper un liquide rougeâtre. Des fragments plongés dans l'eau tombent rapidement au fond. Cette splénisation pulmonaire relève d'une congestion des deux bases.

Les autres organes sont d'apparence normale :

au niveau du cerveau et des méninges, il n'a été constaté aucune anomalie,

les testicules ne sont pas atrophies.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'Angiomatose Hémorragique Familiale : les hémorragies, surtout des épistaxis, sont apparues dès l'âge de 10 ans et se sont répétées avec une certaine fréquence, jusqu'à l'apparition d'hémorragies digestives graves à l'âge de 27 ans. Les angiomes cutanés sont constatés pour la première fois vers cette époque, des angiomes muqueux s'y associent, comme en témoignent la rhinoscopie et la rectoscopie. Le caractère familial complète la physionomie de cette affection.

Les hémorragies digestives, toujours inquiétantes, se répètent à différentes reprises, mais chaque fois le malade se relève avec une extrême rapidité, au point de devenir apparemment normal et de reprendre ses occupations. Aucune perturbation sanguine n'est constatée pendant toute cette partie de l'évolution : les temps de saignement et de coagulation sont normaux, la rétractilité du caillot est normale. De même aucune atteinte hépatique ne peut être mise en évidence. Plusieurs crises convulsives généralisées, difficiles à expliquer, émaillent cette évolution.

Puis assez brusquement, apparaissent des signes d'hépatite grave avec ictère, fièvre et nouvelles hémorragies qui, cette fois, demeurent au second plan du tableau clinique. Un syndrome hémogénique apparaît pour la première fois.

Le malade meurt en quelques semaines, et l'autopsie montre qu'il s'agit d'une hépatite graisseuse.

CHAPITRE III

COMMENTAIRES

L'observation que nous venons de rapporter est un cas typique d'Angiomatose Hémorragique Familiale.

Nous y retrouvons les trois éléments fondamentaux de la maladie, à savoir :

1° *Le syndrome hémorragique* ; c'est d'abord une *étape hémorragique pure* caractérisée par des épistaxis répétées trois à quatre fois par semaine et souvent même plusieurs fois par jour, et ayant débuté vers l'âge de 10 ans.

Puis à l'âge de 27 ans, une *note hémorragique* plus inquiétante avec des hémorragies digestives importantes.

2° *Le syndrome angiomateux*. Ce syndrome est constaté pour la première fois à l'âge de 27 ans, à l'occasion d'hémorragies graves ; mais il est vraisemblable qu'il s'était développé depuis plusieurs années.

Cette angiomatose est typique par les caractères morphologiques de ses éléments ; elle est typique par sa topographie à la face et au dos de la main, et par son siège muqueux surtout nasal et rectal ; elle l'est encore par sa tendance aux hémorragies et par son développement tardif par rapport aux épistaxis de l'enfance.

3° *Le caractère familial et héréditaire* des deux manifestations précédentes. Il se retrouve nettement dans cette observation.

L'existence de varices et d'hémorroïdes ne fait que mieux compléter ce tableau clinique : ces altérations vasculaires étant extrêmement fréquentes au cours de la Maladie de Rendu-Osler.

De même l'évolution en deux étapes nettement marquées, ainsi que la marche continue vers l'aggravation confirment encore les données classiques à ce sujet.

A côté de cette symptomatologie typique, ce cas d'Angiomatose hémorragique familiale présente quelques particularités qui méritent d'être rapidement soulignées :

1° Rappelons la *gravité particulière des hémorragies digestives* et leur répétition. Lors de la première hémorragie intestinale il en est résulté une anémie inquiétante abaissant le chiffre des globules rouges à 830.000 par mm³.

2° Signalons l'apparition *de crises d'épilepsie généralisée* qu'aucune lésion neurologique ne vient expliquer : en particulier aucun angiome méningé n'a été aperçu à l'autopsie. D'ailleurs les examens neurologiques, même quand ils furent pratiqués immédiatement après les crises convulsives, ont toujours été négatifs.

Il est vraisemblable que ces crises doivent être expliquées par l'état hypersympathicotonique du malade. En effet il existe chez notre malade un déséquilibre certain du système vago-sympathique qui se tra-

duit par des troubles vaso-moteurs, des battements des vaisseaux du cou, une émotivité très grande, un réflexe oculo-cardiaque caractéristique... D'ailleurs une des crises a été déclenchée, au moment précis où une transfusion allait être pratiquée, probablement sous une influence émotive.

Il n'en reste pas moins qu'il s'agissait vraiment de crises épileptiques comme en témoignent : la perte brutale de connaissance, les mouvements cloniques généralisés, les changements de coloration du visage, la morsure de la langue...

3° Remarquons que la *réaction de Meïnicke est fortement positive*. Cette positivité de la réaction de Meïnicke, malgré une réaction de Bordet-Wassermann négative, présente son intérêt. La syphilis est quelquefois évoquée à l'origine d'affections congénitales. P.-E. Weil a constaté des signes d'hérédosyphilis chez un de ses malades atteint d'Angiomatose et d'hémogénie associées, et lui attribue une certaine valeur. Chez notre malade nous n'avons pas trouvé de signe d'hérédosyphilis.

4° Le *caractère décevant de notre thérapeutique* mérite d'être souligné.

Nous avons essayé, sans aucun résultat, l'acide ascorbique : médication qui s'imposait logiquement contre ces troubles vasculaires, mais qui n'a en rien modifié l'évolution progressive de la maladie.

Nous avons essayé les médications symptomatiques habituelles contre les hémorragies, en particulier des transfusions sanguines répétées. Elles ne semblent pas avoir exercé une action particulièrement efficace. Certaines transfusions ont même été assez mal supportées et furent suivies de nouvelles hémorragies graves.

Nous avons eu l'impression, que l'interruption

des hémorragies était paradoxale et échappait en réalité à l'influence thérapeutique.

5° La terminaison, par la mort, à l'âge de 27 ans, mérite d'être également notée. Il semble que l'Angiomatose Hémorragique Familiale n'entraîne pas habituellement une évolution fatale aussi prématurée.

Enfin, deux manifestations, survenues tardivement, donnent à notre observation davantage d'intérêt encore : ce sont d'une part les troubles hémogéniques, d'autre part l'affection hépatique grave terminale.

Nous allons maintenant les étudier.

ANGIOMATOSE HÉMORRAGIQUE FAMILIALE ET HÉMOGÉNIE

Nous avons vu que l'Angiomatose Hémorragique Familiale était distincte de l'hémophilie et de l'hémogénie. Elle ne comporte en effet aucune tare sanguine et se manifeste par une simple *dysplasie endothéliale* ; cependant sa parenté avec l'hémogénie, *dysplasie endothélio-plasmatique*, a pu être discutée.

Le cas que nous rapportons, d'abord exempt de toute perturbation plasmatique, a présenté à la fin de l'évolution une note hémogénique certaine. Vers les dernières semaines de la maladie nous avons constaté :

- une hypoplaquettose (120.000 par mm^3),
- une irrétractilité complète du caillot,
- un temps de saignement légèrement augmenté,
- et un signe du lacet positif.

Comment interpréter cette hémogénie présentée par notre malade ?

1° Souvent on a signalé des troubles de la série hémogénique au cours de l'Angiomatose Hémorragique Familiale.

Ainsi Fitz-Hugh, dans ses observations, indique une diminution des plaquettes sanguines dont le nombre varie entre 120.000 et 200.000 par mm^3 .

P.-E. Weil met en évidence dans deux cas d'A.H.F. des « tares sanguines de type hémocrasi-

que » caractérisées dans l'un par l'émiettement secondaire du caillot et l'existence d'un sérum hypercholémiqne ; dans l'autre par une irrétractilité du caillot avec sérum plus jaune que normalement ; avec dans l'un et l'autre un temps de saignement normal mais une coagulation très retardée.

Aubertin et Lévy signalent deux cas d'A.H.F. où « les anomalies sanguines constantes se réduisent à un signe du lacet nettement positif et à une diminution de la rétractilité du caillot. Le temps de saignement généralement normal est parfois légèrement augmenté, le temps de coagulation est normal, le nombre des plaquettes est normal... »

Aubertin et Sée rapportent encore un cas d'A. H.F. avec faible rétractilité du caillot, temps de saignement légèrement augmenté et signe du lacet positif.

Gutmann, Laval et Schlumberger notent dans leur observation « les stigmates d'hémophilo-hémogénie signalés par P.-E. Weil chez les angioma-teux ».

Duvoir, L. Pollet, Bouley et Orinstein trouvent chez le même malade atteint d'A.H.F., une irrétractilité du caillot après 24 heures, un temps de saignement légèrement augmenté et surtout une hypoplaquettose assez marquée.

Enfin dans un cas rapporté par Adant il est question simplement d'une diminution des plaquettes sanguines.

Ainsi, s'il est en effet classique de ne trouver aucune tare sanguine dans l'A.H.F., malgré la rareté de cette affection, nous retrouvons dans la littérature de nombreuses observations qui relatent des troubles de la série hémogénique.

2° D'ailleurs pour certains auteurs, pour P.-E. Weil en particulier, le rapprochement est patent

entre l'A.H.F. et l'hémogénie : il s'agit de deux affections voisines, la maladie de Rendu-Osler rentre-rait dans le cadre de l'hémogénie, elle-même liée à une tare hépatique.

Pour cet auteur, l'A.H.F. évoluerait toujours sur un *sol hématique et hépatique* latent qui ne se révélerait qu'ultérieurement ; et les petits signes d'hémogénie seraient très fréquemment observés chez les angiomateux.

Rien ne s'oppose à un rapprochement, ou même à une interdépendance hérédio-biologique entre ces deux affections. Vaisseaux et sang ont une même origine embryologique ; ils se développent aux dépens de formations mésenchymateuses : les îlots de Wölf et Pander. Pendant la vie foetale le foie règle ces développements ; à l'état adulte il conserve encore un rôle certain et démontré sur la crase sanguine, et à l'état pathologique il retrouverait ses propriétés vaso-formatrices de la vie embryonnaire. C'est ainsi qu'on peut interpréter les angiomes et la dyscrasie sanguine comme « une dépendance du contrôle hépatique ».

Une même cause peut entraîner : un trouble dans le développement des îlots mésenchymateux et par suite une double altération *vasculaire et sanguine*. Aux limites extrêmes on aurait, soit une atteinte strictement endothéliale réalisant une angiomatose hémorragique *pure*, soit une atteinte uniquement sanguine entraînant une hémogénie. Mais tous les cas intermédiaires étant susceptibles d'exister, on conçoit que l'on doive, tout en conservant à ces deux dystrophies une autonomie certaine, reconnaître aussi l'existence de formes transitoires où les deux affections se confondent plus ou moins. On aurait entre l'Hémogénie et la Maladie de Rendu-

Osler, un type mixte, comparable à celui réalisé dans l'hémophilo-hémogénie.

La notion d'une tare constitutionnelle et héréditaire à l'origine de ces deux maladies peut encore servir d'argument en faveur de cette conception.

3° Que penser en définitive de l'apparition d'un syndrome hémogénique chez notre malade ? Nous nous garderons bien de l'interpréter, et nous ne voulons que verser aux débats ce fait qui s'ajoute d'ailleurs à de nombreuses autres constatations semblables.

Nous ferons néanmoins remarquer que pendant des années cette Angiomatose Hémorragique Familiale a évolué à l'état de pureté, indemne de toute tare hémogénique, et que c'est seulement au cours des dernières semaines de la maladie que cette perturbation est apparue. On ne peut pas ne pas être frappé du fait qu'elle est apparue au cours d'une hépatite grave et probablement faut-il voir là davantage qu'une coïncidence : peut-être le syndrome hémogénique terminal est-il sous la dépendance de l'atteinte hépatique terminale ? C'est une hypothèse plausible, c'est en tout cas l'hépatite qui domine le tableau clinique et l'évolution de la maladie à cette dernière période, et c'est elle surtout qu'il faut s'efforcer de comprendre.

ANGIOMATOSE HÉMORRAGIQUE FAMILIALE ET ATTEINTE HÉPATIQUE

A. — *L'Atteinte Hépatique dans l'Angiomatose Hémorragique Familiale.*

Nous retrouvons dans la littérature de nombreuses observations d'A.H.F. où des troubles fonctionnels du foie sont rapportés ; plus importantes sont celles où des modifications hépato-spléniques ont été constatées.

Nous laisserons volontairement de côté le cas de Roles dans lequel peut être mise en doute l'existence même d'une angiomatose hémorragique : la cirrhose du foie présentée par le malade constitue vraisemblablement toute la maladie.

En 1930, Ullmann rapporte une observation de Maladie de Rendu-Osler avec atrophie du foie et augmentation du volume de la rate,

Curschmann signale, chez un malade atteint d'angiomatose, l'existence d'un foie qui dépasse de *deux doigts le rebord costal* et d'une rate *facilement palpable*,

Schoen trouve dans un cas d'A.H.F. une rate *eben fühlbar*, splénomégalie qui ne s'est accompagnée d'aucune modification apparente du foie. Ce malade appartenait au 4° groupe sanguin de Moss, et a présenté une intolérance aux transfusions.

Fitz-Hugh réunit, en 1931, quatre observations d'A.H.F. avec spléno-hépatomégalie, intolérance aux transfusions et coexistence du 4° groupe san-

guin. Chez tous ces malades « l'anémie est apparue en même temps que la splénomégalie devenait définitive », de plus les modifications hépatiques n'ont été constatées qu'après les premières transfusions. Nous étudierons plus loin le premier de ces cas où l'autopsie a été pratiquée.

En 1932, Goldstein présente un malade ayant un angiome de la langue et chez lequel sont apparus un gros foie et une grosse rate qui firent tout d'abord porter le diagnostic de Maladie de Banti.

Dans les observations rapportées par Josserand ; Flandin et Soulié ; Adant (le foie déborde les côtes de 3 à 4 cm., la rate de 5 cm.) ; Gutmann, Laval et Schlumberger ; Duvoir, Pollet, Bouley et Orinstein..., est également signalée l'existence d'une hépatomégalie.

Enfin quatre observations méritent une étude particulières : ce sont celles de Frick, de Fitz-Hugh, de Goffin et Bastenie, et la dernière en date celle de Bogaert et Scherer. Dans ces observations, une étude anatomo-pathologique a été faite montrant l'existence certaine d'une affection organique grave du foie.

1° *Observation de Frick (1912)*. Le malade atteint d'A.H.F. a présenté pendant cinq années un foie volumineux descendant jusqu'à l'ombilic et la crête iliaque, et une rate « fortement palpable ».

L'autopsie permet de constater au niveau du foie des « nodules carcinomateux de nature secondaire et métastatique ». La rate hypertrophiée atteignait trois fois son volume normal.

A vrai dire, cette spléno-hépatomégalie, ayant évolué pendant cinq ans, permet de supposer que le carcinome vérifié à l'examen histologique s'est développé sur un terrain probablement cirrhotique.

2° *Observation de Fitz-Hugh* (1931). Dans le premier cas rapporté par cet auteur l'autopsie a été faite ; il s'agit d'un homme atteint d'A.H.F. typique avec pendant vingt ans des épistaxis modérées lorsque survient vers la cinquantaine « une splénomégalie avec anémie ». Huit ans plus tard, avant toute transfusion, se produit une augmentation de volume du foie : la rate et le foie sont palpables.

A l'âge de 63 ans l'exagération des hémorragies oblige à recourir aux transfusions sanguines. La première transfusion déclenche une vive réaction immédiate ; la deuxième apparemment bien tolérée ne détermine qu'une réaction immédiate modérée, mais elle est suivie d'une profonde asthénie, d'une fièvre continue et d'un ictère qui apparaît le 4^e jour et qui persistera jusqu'à la mort. Une troisième transfusion, pratiquée un mois après la dernière, entraîne une diminution rapide du volume du foie avec diarrhée et vomissements, aboutissant à la mort le lendemain.

A l'autopsie on trouve un foie petit et plus dur que normalement, pesant 1.300 grammes. L'étude histologique de cet organe conclut à une *hépatite toxique*. La rate, qui mesure respectivement 19 cm., 13 cm. et 7 cm., pèse 660 grammes. L'examen microscopique montre « une hyperplasie chronique » avec des lésions de « fibrose » et de nombreux foyers hémorragiques.

Chez ce malade il est possible que l'atrophie jaune aiguë terminale du foie ait été déclenchée par les transfusions. L'intolérance aux transfusions est nette chez ce malade qui appartient au 4^e groupe sanguin. Retenons toutefois que l'existence d'une spléno-hépatomégalie a été constatée au moins cinq ans avant la mort. Il semble donc bien qu'un pro-

cessus d'hépatite chronique existait avant toute transfusion.

3° *Observation de Goffin et Bastenie* (1934). Il s'agit d'un cas d'A.H.F. caractéristique, avec épistaxis à répétition et hématomésés. La fréquence des éruptions urticariennes, des digestions pénibles, la teinte ictérique des muqueuses indiquent chez ce malade une déficience hépatique certaine.

A la suite d'une transfusion sanguine de 300 cc. il se produit une intolérance marquée par un état stuporeux, et un œdème notable des mains et de la face.

Le malade meurt après avoir présenté une parotidite purulente gauche.

L'autopsie montre :

Un foie pesant 1.650 grammes, n'offrant pas à la coupe l'aspect d'une cirrhose. La consistance de l'organe est anormalement molle. « Si dans l'ensemble les lésions évoquent, quelque peu, un début d'atrophie aiguë du foie, il convient de souligner l'absence d'infiltration inflammatoire, preuve de la date récente du processus... » Enfin quelques lésions « suggèrent cependant que le tissu hépatique présente, outre ces altérations aiguës, des modifications plus torpides ». Ce fait est d'un intérêt capital, car l'existence de lésions anciennes « engagerait à croire à l'intervention de troubles hépatiques dans l'Angiomatose ».

L'autopsie révèle en outre une dégénérescence de la glande thyroïde et une atrophie des organes génitaux.

Cette observation de Goffin et Bastenie présente encore la particularité d'associer une maladie ulcéreuse gastrique qui est familiale à l'A.H.F. Enfin

un autre membre de la même famille, atteint également d'A.H.F., est mort d'une affection hépatique dont la nature n'est pas précisée.

4° *Observation de Bogaert et Scherer (1935).*

Dans cette observation, les hémorragies nasales et gingivales sont apparues à l'âge de 36 ans et c'est vers 45 ans que se sont développées les télangiectasies presque en même temps que débutait une cirrhose hépatique avec ascite. A la suite de fortes hémorragies le malade meurt par collapsus, après avoir présenté dans les vingt derniers jours de sa vie une véritable éruption d'angiomes.

Notons que le malade appartenait au 4° groupe sanguin et que sa mère, elle-même atteinte d'A.H.F., présentait également une cirrhose de Laënnec.

L'autopsie du malade confirme l'existence « d'une cirrhose de Laënnec à nodules moyens, légèrement pigmentés, avec spléno-hépatomégalie correspondante relativement modérée », il s'agit d'une « cirrhose avancée mais encore en évolution ».

Signalons un autre cas d'A.H.F. où l'autopsie a été pratiquée : c'est celui que P.-E. Weil rapporte à la fin d'une communication faite par Aubertin et Sée dans *Le Sang*. Chez ce malade « les transfusions au bout d'un certain temps furent mal supportées, survint un ictère hémolytique puis la mort ». L'autopsie montra un gros foie scléreux en état de dégénérescence graisseuse.

Toutes ces observations présentent un caractère commun : l'association d'une Maladie de Rendu-Osler et d'une affection organique grave du foie.

Dans l'observation de Bogaert et Scherer, l'atteinte hépatique réalise un processus typiquement chronique ; dans les autres au contraire il s'agit d'un processus aigu, mais toujours développé cependant sur un organe chroniquement modifié, ce que l'examen clinique a permis de constater (obs. de Frick et celle de Fitz-Hugh) ou que l'étude histologique a révélé (obs. de Goffin et Basténie).

Fitz-Hugh, Van Bogaert et Scherer ont insisté sur le fait que tous ces malades appartiennent au 4^e groupe sanguin de Moss. Les autres auteurs n'apportent aucune précision à ce sujet.

Enfin il faut noter l'importance de l'intolérance aux transfusions sanguines dans toutes ces observations, en faisant remarquer toutefois que les modifications spléno-hépatiques constatées sont pré-existantes. Les transfusions joueraient donc un rôle déclenchant, aggravant mais non déterminant dans la pathogénie des affections hépatiques au cours de l'A.H.F.

B. — *L'Atteinte hépatique chez notre malade.*

Chez notre malade atteint depuis de nombreuses années d'A.H.F., chez lequel des hémorragies digestives graves et des épistaxis s'étaient répétées au cours des mois précédents, s'est rapidement développée une hépatite grave qui a déterminé la mort en quelques semaines.

Cette complication est d'autant plus étonnante que notre malade était indemne jusqu'alors de toute atteinte hépatique apparente : examiné à différentes reprises à l'occasion des hémorragies qui se produisaient, on n'a jamais constaté aucune modification de volume du foie, ni de la rate, aucun symp-

tome physique ou fonctionnel qui puisse attirer l'attention vers le foie.

Cette hépatite s'est traduite essentiellement par une augmentation progressive et considérable de volume du foie, qui a fini par atteindre l'ombilic. La consistance de l'organe était ferme, mais moins dure que celle d'une cirrhose, la palpation n'en était pas douloureuse. Cette hépatomégalie a été accompagnée dès son apparition d'une splénomégalie modérée seulement perceptible. Il s'y associait un ictère d'intensité moyenne, avec présence de pigments et de sels biliaires dans les urines, sans décoloration des selles. La fièvre — une fièvre importante entre 38°5 et 39 — apparue dès les premiers jours, a persisté pendant toute l'évolution de ce syndrome.

Nous nous sommes un instant demandé si tous ces signes n'étaient pas la traduction d'un ictère hémolytique : la splénomégalie était nette dès le début, de même que l'ictère qui a le premier attiré l'attention, les selles gardaient leur coloration normale, la fièvre pouvait être interprétée comme une réaction secondaire à l'hémolyse. Mais la résistance globulaire plutôt augmentée, l'absence à l'examen du sang de réticulocytes et d'hématies en boule, l'évolution enfin, achevaient d'éliminer le diagnostic d'ictère hémolytique.

C'était, en effet, une évolution de cirrhose maligne avec le développement d'un syndrome d'hypertension portale : circulation veineuse collatérale au niveau de la paroi abdominale, ascite, œdème des membres inférieurs, avec la généralisation rapide des œdèmes et la congestion des bases pulmonaires précédant de peu un double épanchement pleural, avec l'altération progressive de l'état général : le malade devint de plus en plus prostré, puis subcomateux, et en même temps que la fièvre per-

sistait et que se raréfiaient les urines, se reproduisaient des épistaxis et des hémorragies intestinales, d'ailleurs discrètes eu égard à celles des mois précédents. Bref ce fut la mort au milieu d'un tableau clinique semblable à celui d'une cirrhose maligne ou d'une hépatite grave.

Et l'autopsie ne fut pas pour nous étonner, qui nous apporta la confirmation d'une hépatite graisseuse diffuse, associée à une réaction scléreuse plus discrète et plus localisée de l'organe. Les autres lésions viscérales n'offraient qu'un intérêt relatif, étant manifestement secondaires à l'atteinte hépatique. Nous ne pûmes mettre en évidence les angiomes cutanés et muqueux constatés pendant la vie du malade.

Cette observation s'ajoute donc aux autres observations déjà publiées d'A.H.F. avec grave lésion hépatique, dont quelques-unes avec autopsie. Nous l'apportons aux débats, en sachant qu'elle est très difficile à interpréter.

Un premier fait évident : c'est que l'hépatite est apparue secondairement, non comme un symptôme, mais comme une complication terminale de la maladie. La succession chronologique des hémorragies et des lésions hépatiques ne permet pas de considérer ces dernières comme la cause des premières.

L'inverse serait-il vrai, et les lésions hépatiques ne seraient-elles pas secondaires aux hémorragies ? A vrai dire la plupart des auteurs qui ont étudié les complications hépatiques de l'A.H.F. éliminent l'atteinte hépatique comme une forme de réaction du tissu hématopoïétique à l'égard des hémorragies répétées. On ne conçoit guère l'hypothèse de modifications hépatiques consécutives à des hémorragies.

D'ailleurs, dans notre observation, l'hépatite est apparue alors qu'il n'y avait pas eu d'hémorragie depuis deux mois.

Faut-il invoquer pour expliquer l'atteinte hépatique un trouble toxique lié aux transfusions répétées ? C'est une hypothèse qui a été avancée par plusieurs auteurs ; Fitz-Hugh, Goffin et Bastenie, P.-E. Weil ont constaté que les malades atteints d'A.H.F. supportaient mal les transfusions, et ont pensé que les lésions hépatiques, par eux constatées, pouvaient être dans une certaine mesure liées à des transfusions mal tolérées. A vrai dire, des lésions hépatiques ont été signalées chez des malades n'ayant jamais reçu de transfusion, ou, dans d'autres observations (Fitz-Hugh) l'hépatosplénomégalie a été constatée avant toute transfusion. D'autre part les vérifications anatomiques ont montré, dans une observation de Goffin et Bastenie, qu'il s'agissait de lésions hépatiques anciennes, alors que l'intolérance aux transfusions était toute récente. Chez notre malade il s'agit incontestablement de lésions hépatiques récentes, mais les transfusions, sans être parfaitement tolérées, n'avaient pas entraîné de signes d'intolérance marquée, et par ailleurs notre malade n'avait pas reçu de transfusion depuis plus de deux mois quand sont apparues brusquement les manifestations hépatiques.

En définitive, si la succession chronologique des hémorragies et des lésions hépatiques ne permet pas de considérer ces dernières comme la cause des premières, il est vraisemblable qu'il existe néanmoins une relation entre les deux séries : la fréquence des affections hépatiques au cours de l'A. H.F. évoque l'idée de l'existence d'un lien certain entre les deux manifestations. La fréquence des troubles vasculaires au cours des maladies du foie

apporte un argument d'un autre ordre en faveur de cette conception.

« Il est en effet classique de décrire dans les affections hépatiques l'apparition de capillosités faciales, de taches rubis, de varices et de varicosités. Le foie à l'état pathologique serait capable de faire des néo-formations capillaires isolées, ou de véritables petits angiomes en miniature, tant sur les téguments qu'au niveau des muqueuses » (P.-E. Weil). Ce fait est bien connu, et l'apparition de varicosités, donnant ce faciès spécial à certains alcooliques, signe souvent une altération hépatique. Si varices et hémorroïdes peuvent être mises sur le compte d'une hypertension portale, les autres troubles vasculaires ne relèvent que d'une méiopragie capillaire. Cette fragilité anormale des capillaires, expliquant à la fois leur dilatation et leur rupture, ressemble étrangement aux altérations dysplasiques que nous rencontrons dans la Maladie de Rendu-Osler.

Osler avait déjà signalé ce rapprochement dans son travail lorsqu'il disait « Angiomata have a curious relation ship with affections of the liver. In cirrhosis, in cancer, in chronic jaundice from gall stones, spider angiomata may appear on the face and other parts ».

Mais n'oublions pas que les télangiectasies n'apparaissent pas au cours de toutes les cirrhoses, pareil fait plaide en faveur d'une prédisposition particulière de l'appareil vasculaire.

L'observation de Van Bogaert et Scherer rapportant deux cas de cirrhose de Laënnec de nature certainement identique chez la mère et le fils atteints également d'A.H.F. est d'un intérêt passionnant. A cet exemple d'atteinte hépatique *familiale* au cours de la Maladie de Rendu-Osler, s'en ajoute

un autre moins probant mais qui mérite d'être rappelé : Dans l'observation de Goffin et Bastenie, deux membres de la même famille atteints d'hémangiomatose sont morts d'affection hépatique, une seule vérification anatomique a été faite, de telle sorte qu'on ignore s'il existait une similitude des lésions hépatiques. Ces associations morbides, comme le suggèrent Bogaert et Scherer, évoquent l'idée d'une interdépendance hérédo-biologique ou d'une liaison constitutionnelle entre ces faits.

Noël Fiessinger et H. Walter ont écrit que les méiopragies des capillaires au cours des affections hépatiques peuvent être dues, *soit* à l'action d'un produit toxique que le foie ne détruit plus, *soit* à la même cause toxique que celle qui crée la dyshépatie.

Ainsi « une seule et même action toxique pourrait entraîner la lésion hépatique et celle des vaisseaux, les différences dans la succession chronologique des phénomènes ou l'absence de ceux-ci, dépendraient de circonstances accessoires, par exemple de facteurs constitutionnels » (Bogaert et Scherer).

Que cette même action toxique agisse sur un système vasculaire déficient on conçoit l'évolution vers une hémangiomatose ; qu'au contraire le tissu hépatique soit plus fragile, une affection du foie dominera le tableau clinique. Cette différence d'action réside donc avant tout dans une fragilité familiale plus ou moins grande d'un système tissulaire ; c'est en prédisposant les tissus aux altérations qu'interviendraient les facteurs constitutionnels. Cette prédisposition relèverait de la constitution individuelle et serait donc variable avec chaque sujet, expliquant ainsi pourquoi tous les individus ne font pas une même maladie pour une même cause.

Bogaert et Scherer ayant remarqué que tous les angiomateux présentant une spléno-hépatomégalie (Hugh, Schoen, Adant et leur cas) appartenaient au 4^e groupe sanguin de Moss, ont pensé trouver là un élément des facteurs constitutionnels. Mais Duvoir, Pollet, Bouley et Orinstein apportent une exception à cette règle puisque leur malade appartient au groupe II ; nous en apportons une autre puisque le nôtre fait partie du 1^{er} groupe. S'agit-il de simples exceptions, ou l'hypothèse de Bogaert et Scherer n'est-elle fondée que sur des coïncidences fortuites ? Dans l'ignorance où nous sommes de la nature exacte de l'A.H.F. tous les faits méritent d'être rapportés.

Quoi qu'il en soit, une observation comme la nôtre pose le problème des relations qui unissent l'A.H.F. et certaines atteintes hépatiques graves. Chez notre malade, jusque-là indemne de toute atteinte hépatique, l'hépatite graisseuse terminale, qui a évolué avec une grande rapidité, apparaît comme une hépatite toxique semblable à celle qu'on peut observer chez un malade intoxiqué par le phosphore, l'arsenic ou une autre substance toxique... Quelle est dans le cas particulier l'action toxique responsable ?... Il est impossible de soulever à cet égard la moindre hypothèse, mais la certitude d'une action toxique nous paraît évidente. Est-ce la même, qui a d'abord touché les vaisseaux et secondairement le foie ? C'est possible, sans qu'on puisse le prouver.

Le problème des relations entre l'A.H.F. et certaines atteintes hépatiques reste posé mais n'est pas résolu.

CONCLUSIONS

1° L'observation d'Angiomatose Hémorragique Familiale que nous rapportons est caractéristique par la triple association : syndrome hémorragique, syndrome angiomateux, caractère familial.

2° Les hémorragies digestives qui ont émaillé son évolution nous ont frappés par leur importance, leur répétition et leur gravité.

3° L'affection s'est compliquée de plusieurs crises d'épilepsie généralisée certaine, sans autres signes neurologiques et sans constatation à l'autopsie de lésions du système nerveux central.

4° Alors que pendant la plus grande partie de l'évolution, on n'a jamais constaté de modification de la crase sanguine, il est survenu à la période terminale un syndrome hémogénique dont l'intérêt mérite d'être souligné.

5° Alors que pendant la plus grande partie de l'évolution, on n'a jamais constaté aucun signe d'atteinte hépatique, la maladie s'est rapidement terminée par une hépatite graisseuse dont le diagnostic a été confirmé par l'autopsie.

L'intérêt de cet examen anatomique est d'autant plus grand que le nombre des autopsies dans l'A.H.F. n'atteint pas une dizaine : il soulève le problème des relations de cette maladie avec les affections hépatiques.

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : Le Président,
DEBRÉ.

*Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.*

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMSON. — Proceed. Roy. Soc. Med. London, 1907.
- ADANT (M.). — Revue Belge des Sc. Méd., 6 ; p. 665, sept-oct. 1934.
- Journ. de Méd. de Paris, 2 ; 10 janv. 1935.
- AITKEN. — The Lancet, p. 444, 1909.
- ANGELERI (C.). — Haematologica, 16 ; p. 1, 1935.
- ARRAK. — Deutsch Arch. f. Klin. Med., 147 ; p. 287, 1925.
- ARREGUIN (H.). — Medicina Mexico, 16 ; p. 309, 10 juill. 1936.
- AUBERTIN (Ch.) et LÉYY (R.). — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, p. 1327, 10 juill. 1931.
- AUBERTIN (Ch.), LÉYY (R.) et Mme BACLESSE. — Presse Médicale, 10 ; p. 185, 4 fév. 1933.
- AUBERTIN (Ch.) et SÉE (G.). — Le Sang, p. 851, 5 juill. 1933.
- AUDRY. — Lyon Médical, 11 ; p. 469, 1920.
- BABBINGTON (R. G.). — The Lancet, T. II, p. 362. 23 sept. 1865.
- BALL (F. I.). — Arch. of Derm. and Syph., 36 ; p. 65, juill. 1937.
- BALLANTYNE. — Glasgow Med. Journ., oct. 1908.
- BARMWATER (K.). — Ztschr.f. Laryng. Rhino. Otol., 25 ; p. 287, 1934.
- BECKER. — Acta dermato-venereologica, 8 ; 3 sept. 1927.
- BLIGH. — *Note on a case of bleeding Telangiectases*. The Lancet, p. 506, 23 févr. 1907.
- BLUM (V.). — Med. Klin, 32 ; p. 1254, 11 sept. 1936.

BOGAERT (L.) Van. — Bull. et Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris, 33 ;
p. 1572, 15 déc. 1933.

BOGAERT (L.) Van et SCHERER (J. H.). — Ann. de Méd., 38 ;
p. 290, oct. 1935.

BOSTON (L. N.). — *Inherited Epistaxis*. M. Times N. York,
p. 56, mars 1930.

— *Gastric Hemorrhage due to familial telang.* Am. Journ.
of Med. Sc., 180 ; p. 798, déc. 1930.

BOTTEMA (C. W.). — Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., 74 ; p.
5560, 8 nov. 1930.

BOURGEOIS (H.). — Ann. d'Oto-Laryng., 6 ; juin 1933.

CAIN et OURY. — Presse Médicale, 20 mai 1933.

CANALE. — Rêvista di Clinica Medica, 15 juin 1930.

CASSAPIAN. — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 25 juin
1926.

CHAUFFARD. — Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, 13 ; p. 352,
10 avril 1896.

CHIARI (O.). — Erfahrungen auf dem Gebiete der Hals-und
Nasenkrankheiten Vienna, p. 60, 1887.

COE (J. W.). — Journ. Am. Med. Sc., 47 ; p. 1090. 1906.

CORDIER (V.), LEGÈZE (P). et MOUNIER-KUHN (P. L.). — *Les
hémoptysies dans l'Angioma.* Hém. d'Osler.

— Soc. Méd. Hôp. Lyon (Lyon Médical), T. II, p. 51, 19
févr. 1935.

— Presse Médicale, 13 mars 1935.

CURSCHMANN. — Klin. Wochensch., 9 ; p. 677, 1930.

CURTIS. — Klin. Wochensch, p. 2141, 1928.

DORÉ. — Proceed. Roy. Soc. Med. London 20, mai 1927.

DUVOIR (M.), POLLET (L.), BOULEY (H.) et ORINSTEIN (E.). —
Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris, 4 ; p 156, 10 févr. 1936.

- EAST. — Proceed. Roy. Soc. Med. (Clin. Sect.), p. 14, 1924
— The Lancet, p. 332, 13 févr. 1926.
- EDEL, VAN GILSE et POSTMA. — Acta Oto-Laryng., 13 ; p. 525,
avril 1929.
- ERDHEIM (S.). — Brit. J. Dermat., 41 ; p. 55, fév. 1929.
- FITZ-HUGH. — Am. Journ. Med. Sc. Phila., 166 ; p. 884, 1923.
— Am. Journ. Med. Sc. Phila., 181 ; p. 261, 1931.
- FLANDIN (Ch.) et SOULIÉ. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 52 ; p.
1781, 21 déc. 1928.
— Presse Médicale, p. 6, janv. 1929.
- FOGGIE (W. E.). — *Télang. Hémmorr. Héréd. avec Hématurie*
récidivante, Edinburg Med. Journ., 35 ; p. 281, mai 1928.
- FÖLDVARI (F.). — Zentralhl. f. Haut.-u.-Geschlechtskr., 35 ;
p. 338, 20 nov. 1930.
— Acta dermat. venereol., 14 ; p. 427, déc. 1933.
— Magyar orvosí arch., 34 ; p. 230, 1933.
- FOX (T. C.). — Brit. Journ. Dermat., 20 ; p. 145, 1908.
- FRENETTE (O.). — Bull. Soc. Méd. Hôp. Québec, p. 47, févr.
1935.
- FREUDENTHAL (W.). — N. York Med. Journ., 113 ; p. 425,
1921.
- FRICK. — Journ. Cutan. et Ven. diseases, 30 ; p. 334, 1912.
- GALLOWAY. — Proceed. Roy. Soc. Med. London, 4 ; p. 41,
1910.
- GEISLER. — Virchow's Arch., 2 ; p. 280, 1931.
- GILBERT-DREYFUS. — L'Hôpital, 304 ; p. 85, févr. 1932.
- GJESSING. — Dermatologische Zeitschrift, 23 ; p. 193, 1916.
- GLOBUS and DOSHAY. — Surgery, p. 345, 1929.
- GOFFIN (J.) et BASTENIE (P.). — Soc. Méd. Hôp. Bruxelles (Le
Scalpel), 22 ; p. 830, 2 juin 1934.

GOLDSTEIN (H. I.). — Arch. of Internat. Med., 27 ; p. 102, 1921.

— Intern. Clin., 3 ; p. 148, sept. 1930.

— Intern. Clin., 4 ; p. 253, déc. 1930.

— Journ. of Am. Med. Assoc., p. 887, 1931.

— Journ. of Am. Med. Assoc., p. 1319, 1931.

— Journ. M. Soc. New Jersey, 28 ; p. 309, avril 1931.

— Delaware State M. J., 3 ; p. 161, sept. 1931.

— Arch. of Intern. Med., 48 ; p. 836, nov. 1931.

— Arch. of Derm. and Syph., 26 ; p. 282, août 1932.

— Acta dermat. venercol., 13 ; p. 661, déc. 1932.

— Tr. Am. Therap. Soc., 32 ; p. 47, 1932.

— Internat. Clin., 2 ; p. 43, juin 1934.

— Riforma Med., 52 ; p. 256, 22 févr. 1936.

GOLDSTEIN (H. I.) et H. Z. — M. Times New York, 58 ; p. 331, nov. 1930.

GOTSCH (K.). — Med. Klin., 28 ; p. 642, 1932.

GOTTHEIL (W. S.). — Intern. Dermat. Congress (1907), Trans. 1908, T. I, p. 165.

GOTTRON (H.). — Med. Klin., 32 ; p. 1660, 4 déc. 1936.

GOVAERTS (P.) et CAMBIER (P.). — Revue Belge Sc. Méd., 3 ; p. 419, 1934.

GREY (H.). — Arch. of Derm. Syph., 25 ; p. 177, janv. 1932.

GUNDRUM (F. F.). — Calif. State Journ. Med. San Fran., 17 ; p. 78, 1919.

GUTMANN, LAVAL et SCHLUMBERGER. — Soc. Méd. Hôp. Paris p. 151, 29 janv. 1932.

HANAU (G.). — Gazz. d'osp., 54 ; p. 1113, 3 sept. 1933.

HANES. — Am. Journ. Derm. and Genito-urin. Diseases, 13 ; p. 249, 1909.

— John Hopkins Hosp. Bull., 20, n° 216 ; p. 63, mars 1909

HARPER (R. A. J.). — Newcastle M. J., 9 ; p. 182, avril 1929.

HAWTHORNE (C. O.). — The Lancet, T. I, p. 90, janv. 1906.

- HENNEBERT (P) et SCHUERMANS (J.). — Le Scalpel, 34 ; p. 1066, 24 août 1935.
- HICK and KNOX. — N. York State Journ. Med., p. 687, 1^{er} juin 1931.
- HOUSER (K. M.). — Ann. Otol. Rhino and Laryng., 43 ; p. 731, sept. 1934.
- HUIZINGA (E.). — Acta Oto-Laryng., 25 ; p. 150, mars-avril 1937.
- HURST (A. F.), HAMPSON (A. C.), PLUMMER (N. S.) and YATE A. G.). — Guy's Hosp. Rep., 82 ; p. 81, janv. 1932.
- HUTCHINSON (R) and OLIVER (W. J.). — Quartely Journ. Med. Oxford, 9 ; p. 67, 1915-16.
- HYDE. — Brit. Journ. Dermat., T. II, p. 109, 1908.
- JAUERNECK (A.). — Ztschr. f. Laryng. Rhino Otol., 25 ; p. 38, 1934.
- Ann. d'Oto-Laryngo., n° 5, mai 1935.
- JOSSERAND. — Soc. Méd. Hôp. Lyon (Lyon Médical). p. 683. 25 avril 1902.
- JUNIUS (P.). — Ztschr. f. Augenh., 84 ; p. 193, oct. 1934.
- KELLY BROWN. — Glasgow Med. Journ., 65 ; p. 411, juin 1906.
- Proceed. Roy. Soc. Med. (Laryng. Sect.), 1 ; 5. 1908.
- KOFLER. — Weiner Klin. Wochenschr., p. 570, 1908.
- KOSINER (R.). — Klin. Wehnschr., 14 ; p. 713, 18 mai 1935.
- KRESLING (E. M.). — Sovet. vrach. zhur., p. 372, 15 mars 1936.
- KULS. — Zeits. f. d. ges. Neurol., 113 ; p. 651, 1928.
- LAFFONT (A.). — La Presse Médicale, p. 763, 30 oct. 1909.
- LAGÈZE et MOUNIER-KUHN. — Lyon Médical, 40 ; 2 oct. 1932.
- Ann. d'Oto-Laryng., n° 1, janv. 1933.

- LARRABEE (R. C.) et LITTMAN (D.). — New Engl. Journ. of Med., 207 ; p. 1177, 29 déc. 1932.
- LANDMEAD. — Proceed. Roy. Soc. Med. London, T. III, p. 109, 1909.
- LEGG (W.). — *Un cas d'Hémophilie compliqué de nævi multiples*. The Lancet, T. II, p. 856, 16 déc. 1876.
- LÉVY (R.). — La Médecine, p. 236, mars 1931.
- MACKAY (H.) and Mc KENTY (F. D.). — Canad. M. A. J., 17, p. 65, janv. 1927.
- MADDEN. — Journ. of Am. Med. Assoc., 6 ; p. 102, 10 fév. 1934.
- MANCKE. — Deutsch. Zeitschr. Nervenheilk., p. 125, 1932.
- MECKIE (E. C.). — Brit. M. J., 1 ; p. 423, 5 mars 1927.
- MEMMESHEIMER. — Derm. Zeitschr., 53 ; p. 399, 1928.
- MILBRADT (W.). — Arch. f. Dermat. u. Syph., 166 ; p. 34, 1932.
— Derm. Wochenschr., 89 ; 24 juill. 1934.
- MILIAN (L.), PÉRIN (L.), LANGLOIS. — Bull. Soc. Franç. Dermat. et Syph., 40 ; p. 846, 15 juin 1933.
- MILLER (J. W.). — Laryng. St Louis, 33 ; p. 365, 1923.
- MOUNIER-KUHN (P.). — Lyon Médical, p. 760, 18 juin 1933.
— Ann. d'Oto-Laryng., 9 ; sept. 1933.
- NEUMARK (S.). — Polska Gaz. Lek., 12 ; p. 798, 8 oct. 1933.
— Polska Gaz. Lek., 12 ; p. 809, 15 oct. 1933.
— In Le Sang, n° 4, 1935.
- OSLER (W.). — *On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes*. John. Hopkins Hosp. Bull. 12 ; p. 333, nov. 1901.
— *On multiple hereditary telangiectases with recurring haemorrhages*. The Quartely Journ. of Med., T. I, p. 53, 1^{er} oct. 1907.

- PAGNEZ (Ph.), PLICHET (A.), RENDU (Ch.). — Bull. Acad. de Méd., 20 ; p. 742, mai 1936.
- PAUL (S. N.). — Brit. J. Derm. London, 30 ; p. 27, 1918.
- PEARSON. — The Lancet, p. 91, 1904.
- PHILLIPS (S.). — Proceed. Roy. Soc. Med. London, T. I. p. 64, 1908.
- PIEIDADE GUERREIRO (J.). — Lisboa Med., 12 ; p. 272, avril 1935.
- REINIGER (A.). — Wiener Klin. Wochenschr., 81 ; p. 1590, 28 nov. 1931.
— Wiener Klin. Wochenschr., 81 ; p. 1681, 19 déc. 1931.
- RENDU. — *Epist. répétées chez un suj. porteur de petits ang. cut. et muq.* Gaz. des Hôpitaux, 135 ; p. 1322, 1896.
- RICHARDSON (H. B.). — Am. Journ. of Med. Sc., 154 ; p. 95, 1917.
- RICHTER (W.). — Dermat. Ztschr., 66 ; p. 137, avril 1933.
- ROLES. — St Barth. Hosp. Journ., 36 ; p. 19, 1928.
- ROMME. — Presse Médicale, 33 ; p. 293, 24 avril 1909.
— Presse Médicale, 44 ; p. 430, 12 juin 1909.
- ROOSCHUZ. — Verhand. d. deutsch Geselsch. f. Kreis läufforsch. p. 262, 1937.
- ROSENTHAL und UNNA. — Klin. Wochenschr., 12 ; p. 865, 3 juin 1933.
- RÜSSELE. — *Entzündungen der Leber, Heuke-lubarschs. Handbuch. d. Pathologie*, 5 ; 1930.
- SCARFF. — Bristol Med. Journ., 1 ; p. 113, 1933.
- SCHMITT (H.). — Ztsch. f. Laryng. Rhin. Otol., 22 ; p. 28, 1931.
- SCHOEN (R.). — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 166 ; p. 156, 1930.

SCHUSTER (N. H.). — Journ. Path. and Bact., 44 ; p. 29, janv 1937.

SEQUIERA. — Proceed. Roy. Soc. Med. (Derm. Sect.), 6 ; p. 128, 1912.

SÉZARY (A.), LEFÈVRE (P.), HOROWITZ (A.). — Bull. Sté Franç. Derm. et Syph., 43 ; p. 990, 14 mai 1936.

SMITH. — Transact. of Med. Soc. London, 21 ; p. 358 ; 4 avril 1898.

SOKOLOWSKI (A.). — Polsk. Gaz. Lek., 15 ; p. 24, 19 janv. 1936.

STEINER (L.). — Arch. of Intern. Med., 19 ; p. 194, 1917.

STEINER (L.) et VOERNER (H.). — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 96 ; p. 105, 1909.

STERMANN (M. M.) et SCAL (J. C.). — New York State Journ. Med., 37, p. 287, 1^{er} févr. 1937.

STOCKES. — Am. Journ. Med. Sc., 149 ; p. 669 ; 1915.

STRYCKER. — Arch. of Derm. and Syph., 15 ; p. 211, mars 1927.

STURGIS (C. C.). — M. Paper's Christian Birthday, vol., p. 608, 1936.

SYDNEY. — Proceed. Roy. Soc. Med., 1, 5, 1928.

SYMMERS. — Journ. Am. Med. Assoc., 77 ; p. 2019, 1921.

TORRIGIANI. — Arch. ital. di otol., 44 ; p. 28, janv. 1933.

TOZER (F. H. W.). — Roy. Berkshire Hosp. Rep., p. 27, 1934-1935.

ULLMANN. — Wein. Klin. Wochenschr., 11 déc. 1930.

— Mschr. Ohrenheilk., 65 ; p. 1147, 1931.

WAGENEN (Van). — Med. Rec., 109 ; p. 84, 1912.

WAGGET. — Proceed. Roy. Soc. Med., 1 ; p. 70, 1908.

- WEBER (F. P.). — The Lancet, 2 ; p. 160, 20 juillet 1907.
— Proceed. Roy. Soc. Med., 6 (Derm. Sect.) ; p. 130, 1912.
— Brit. Journ. Child. Diseases London, 21 ; p. 198, 1924.
— Brit. Journ. Dermat., 42 ; p. 574, déc. 1930.
— Intern. Clin., 2 ; p. 131, juin 1931.
— Brit. Journ. Dermat., 48 ; p. 182, avril 1936.
- WEIL (P. E.). — Soc. Méd. Hôp. Paris, p. 1135, 25 juin 1926.
— Le Sang, n° 1, p. 35, 1927 (*Etude sur les angiomeux*).
- WEIL (P. E.) et ISCH-WALL (P.). — Soc. Méd. Hôp. Paris.
p. 1278, 11 juill. 1930.
- WEIL (P. E.) et LÉVY-FRANCKEL. — Le Sang, n° 6, p. 661,
1936.
- WEIL (P. E.) et POLLET (L.). — Le Sang, n° 4, p. 35, 1927.
- WILENIUS (R.). — Finska Läk—Sällsk. handl., 77 ; p. 291, mai
1935.
- WITTKOWER (E.) et RAREY (B.). — Ztschr. f. Klin. Med., 124 ;
p. 41, 1933.
- YDE (A.) et OLESEN (M.). — Hospitalstid., 77 ; p. 1010, 18
sept. 1934.

